

Innkalling til møte i Bestillerforum for nye metoder

Sted: Digitalt møte

Tidspunkt: Mandag 23. mai kl. 14.45-16.15

Deltakere: Helse Midt-Norge RHF v/Leder i Bestillerforum, Konstituert fagdirektør Henrik Sandbu
Helse Sør-Øst RHF v/ Fagdirektør Jan Frich
Helse Vest RHF v/Fagdirektør Baard-Christian Schem
Helse Nord RHF v/ Fagdirektør Geir Tollåli
Helsedirektoratet v/ Seniorrådgiver Ingvild Grendstad
Helsedirektoratet v/ Seniorrådgiver Hege Wang
Folkehelseinstituttet v/ Avdelingsdirektør Martin Lerner
Folkehelseinstituttet v/ Fungerende fagdirektør Kjetil G. Brurberg
Statens legemiddelverk v/ Seniorrådgiver Camilla Hjelm
Statens legemiddelverk v/ Seniorrådgiver Hilde Røshol
Statens legemiddelverk v/ Seniorrådgiver Kirsti Hjelme
Direktoratet for strålevern og atomsikkerhet v/ Fagdirektør Eva Friberg
Sykehusinnkjøp HF, v/ Avdelingsleder Runar Skarsvåg
Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler v/ Fagsjef Asbjørn Mack
Helse Sør-Øst RHF, v/ Prosjektdirektør Ole Tjomsland
Helse Vest RHF v/ Rådgiver Marianne Saugestad
Helse Nord RHF v/ Rådgiver Hanne Husom Haukland
Helse Midt-Norge RHF v/ Seniorrådgiver Gunn Fredriksen
Brukerrepresentant Øystein Kydland
Brukerrepresentant Henrik Aasved

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

Agenda:

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

Saksnummer	Sakstittel	Type sak
Sak 089-22	Protokoll fra møte 25. april 2022.	<i>Til godkjenning.</i>
Sak 090-22	Forslag: ID2022_056 Mycapssa (oktreotid) i kapselformulering til behandling av akromegali.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 091-22	Forslag: ID2022_057 Hydroksikarbamid (Siklos) til forebygging av tilbakevendende smertefulle vasookklusive kriser, inkludert akutte brystlidelser hos voksne, ungdom og barn eldre enn 2 år som lider av symptomatisk sigdcellesykdom.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 092-22	Forslag: ID2022_058 Robotassistert intrakorporal	<i>Til drøfting.</i>

NYE METODER

	kolonanastomose med transrektal kolonreseksjon.	
Sak 093-22	Metodevarsel: ID2022_059 Bardoksolonmetyl til behandling av kronisk nyresykdom ved Alports syndrom.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 094-22	Metodevarsel: ID2022_060 Maraliksibat til behandling av kolestatisk leversykdom hos personer fra 1 år med Alagilles syndrom	<i>Til drøfting.</i>
Sak 095-22	Metodevarsel: ID2022_061 Olaparib (Lynparza) og abirateron (Zytiga) i kombinasjon med prednison eller prednisolon til behandling av metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft (mCRPC) hos voksne.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 096-22	Metodevarsel: ID2022_062 Pralsetinib (Gavreto) til behandling av lokalavansert eller metastatisk RET-mutert medullær skjoldbruskkjertelkreft (MTC) eller RET-fusjonspositiv skjoldbruskkjertelkreft hos pasienter over 12 år som har behov for systemisk behandling etter tyrosinkinasehemmer og som ikke tidligere er behandlet med en RET-hemmer.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 097-22	Oppdrag: ID2021_140 Fedratinib (Inrebic) til behandling av primær myelofibrose (MF), post polycytemia vera MF eller post essensiell trombocytose MF for JAK hemmer naive pasienter. Forslag fra Statens legemiddelverk om endring av oppdrag.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 098-22	Oppdrag: ID2021_022 Dabrafenib (Tafinlar) / trametinib (Mekinist) Behandling av inoperabel lokalavansert eller fjernmetastatisk BRAF-mutert anaplastisk thyroideakarsinom. Orientering om status fra Statens legemiddelverk	<i>Til drøfting.</i>
Sak 099-22	Oppdrag: ID2022_025 Maribavir til behandling av refraktær infeksjon med cytomegalovirus etter transplantasjon. Innspill fra	<i>Til drøfting.</i>

NYE METODER

	firma om behov for endring av løp.	
Sak 100-22	Oppdrag: ID2021_045 Vosoritide til behandling av akondroplasi. Innspill fra firma om behov for endring av løp og innspill fra Norsk interesseforening for kortvokste (NiK). Ble utsatt i forrige møte. Tidligere sak 083-22	<i>Til drøfting.</i>
Sak 101-22	Metode: ID2018_093 Lanadelumab (Takhzyro) til behandling av arvet angioødem. Innspill fra firma.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 102-22	Oppdrag ID2019_072 Benmargskreft - fullstendig metodevurdering. Orientering fra Folkehelseinstituttet.	<i>Til orientering.</i>
Sak 103-22	Metode og oppdrag: ID2021_025 Elivaldogene autotemcel til behandling av ABCD1-mutasjon og cerebral adrenoleukodystrofi. MT trukket. Notat fra sekretariatet	<i>Til drøfting.</i>
Sak 104-22	Presisering av navn på metoder og oppdrag fra Bestillerforum: ID2019_004, ID2020_108, ID2020_107. Notat fra Sekretariatet for Nye metoder og Statens legemiddelverk.	<i>Til orientering.</i>
Sak 105-22	Legemidler til behandling av covid-19. Status EMA godkjenning.	<i>Til orientering/drøfting.</i>
Sak 106-22	Oppfølging av oppdrag fra HOD etter Evalueringen.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 107-22	Eventuelt	

Bestillerforum for nye metoder

man 25 april 2022, 14:00 - 15:30

Fysisk møte (Grev Wedels plass 5 i Oslo) med mulighet for digital deltakelse.

Deltakere

Styremedlemmer

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

Møteprotokoll

Sak 072-22 Protokoll fra møte 21. mars 2022. Til godkjenning.

Beslutning

Protokoll fra møtet 21.03.2021 ble godkjent. Protokollen er publisert.

Sak 073-22 Forslag: ID2022_032 Abirateron (Zytiga) i kombinasjon med stråle- og hormonbehandling til kurativ behandling av pasienter med høyrisiko prostatakreft. Til drøfting.

Fagdirektørene vurderer et eventuelt behov for gruppeunntak i interregionalt fagdirektørmøte.

Beslutning

En forenklet metodevurdering med en vurdering av effekt og sikkerhet (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for abirateron (Zytiga) i kombinasjon med stråle- og hormonbehandling til kurativ behandling av pasienter med høyrisiko prostatakreft. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 074-22 Metodevarsel: ID2022_047 Vutrisiran til behandling av arvelig (arvelig) transthyretin amyloidose (hATTR). Til drøfting.

Beslutning

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for vutrisiran til behandling av arvelig (arvelig) transthyretin amyloidose (hATTR). Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 075-22 Metodevarsel: ID2022_048 Sutimlimab (Enjaymo) til behandling av hemolyse ved kuldeagglutinin sykdom. Til drøfting.

Beslutning

En forenklet metodevurdering med en vurdering av effekt og sikkerhet (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for sutimlimab (Enjaymo) til behandling av hemolyse ved kuldeagglutinin sykdom. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 076-22 Metodevarsel: ID2022_049 Ganaksolon til behandling av epileptiske anfall ved syklinavhengig kinaselignende 5 (CDKL5)-mangel. Til drøfting.

Beslutning

En forenklet metodevurdering med en vurdering av effekt og sikkerhet (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for ganaksolon til behandling av epileptiske anfall ved syklinavhengig kinaselignende 5 (CDKL5)-mangel. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 077-22 Metodevarsel: ID2022_050 Risankizumab (Skyrizi) til behandling av moderat til alvorlig Crohns sykdom. Til drøfting.

Beslutning

En forenklet metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for risankizumab (Skyrizi) til behandling av moderat til alvorlig Crohns sykdom. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS. Statens legemiddelverk orienterer Bestillerforum for nye metoder når hensiktsmessig løp er avklart.

Sak 078-22 Metodevarsel: ID2022_051 Spesolimab til behandling av voksne med oppbluss av generalisert pustuløs psoriasis. Til drøfting.

Beslutning

En forenklet metodevurdering med en vurdering av effekt og sikkerhet (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for spesolimab til behandling av voksne med oppbluss av generalisert pustuløs psoriasis. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 079-22 Metodevarsel: ID2022_052 Deukravacitinib til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne som har behov for systemisk behandling. Til drøfting.

Klinikerinnspill til Bestillerforum for nye metoder peker i retning av at legemidlene i TNF/BIO-anbudet for psoriasis er relevante sammenligningsalternativ i en metodevurdering av deukravacitinib.

Beslutning

En forenklet metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for deukravacitinib til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne som har behov for systemisk behandling. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS. Statens legemiddelverk orienterer Bestillerforum for nye metoder når hensiktsmessig løp er avklart.

Sak 080-22 Metodevarsel: ID2022_053 Zanubrutinib (Brukinsa) som monoterapi for behandling av voksne med marginalsone lymfom (MZL) som har mottatt minst en tidligere anti-CD20-basert behandling. Til drøfting.

Beslutning

En forenklet metodevurdering med en vurdering av effekt og sikkerhet (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for zanubrutinib (Brukinsa) som monoterapi for behandling av voksne med marginalsone lymfom (MZL) som har mottatt minst en tidligere anti-CD20-basert behandling. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 081-22 Metodevarsel: ID2022_054 Relatlimab / nivolumab (Opdivo) i kombinasjon til førstelinjebehandling av avansert (ikke-resektabel eller metastatisk) melanom hos pasienter fra 12 år (som veier minimum 40 kg). Til drøfting.

Beslutning

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for relatlimab og nivolumab (Opdivo) i kombinasjon til førstelinjebehandling av avansert (ikke-resektabel eller metastatisk) melanom hos pasienter fra 12 år (som veier minimum 40 kg). Det er ønskelig at leverandør leverer dokumentasjon til det nordiske samarbeidet FINOSE. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 082-22 Metodevarsel: ID2022_055 Loncastuximab tesirine til behandling av voksne med relapserende eller refraktær diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL). Til drøfting.

Beslutning

En forenklet metodevurdering med en vurdering av effekt og sikkerhet (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for loncastuximab tesirine til behandling av voksne med relapserende eller refraktær diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL). Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 083-22 Oppdrag: ID2021_045 Vosoritide til Behandling av akondroplasi. Innspill fra firma. Til drøfting.

Saken på agendaen i dagens møte har sitt utgangspunkt i et innspill fra firma.

Norsk interesseforening for kortvokste (NiK) har sendt et innspill til saken etter at sakspapirene til møtet var sendt ut. NiK anmoder i e-post 25.04.2022 om at saken utsettes til maimøtet i Bestillerforum for nye metoder slik at også deres innspill kan inkluderes i sakspapirene.

Beslutning

Saken utsettes.

Sak 084-22 Oppdrag: ID2021_058 Stockholm3-test til beregning av risiko for prostatakreft. Notat fra Folkehelseinstituttet. Til orientering.

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder tar saken til orientering.

Sak 085-22 Oppfølging: ID2021_123 Temperaturregulert laminær luftstrøm til behandling av allergisk sykdom. Oppfølging av sak 206-21. Til drøfting.

Bestillerforum for nye metoder anser ikke at metoden faller innunder spesialisthelsetjenestens behandlingsansvar.

Beslutning

Det gis ikke et oppdrag om en nasjonal metodevurdering i Nye metoder.

Sak 086-22 Prosjekt Verktøystøtte for Nye metoder. Informasjon om status og veien videre. Forslag om videreføring av styringsgruppe. Til drøfting.

Beslutning

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

Sak 087-22 Presisering av oppdrag fra Bestillerforum til Statens legemiddelverk: ID2021_039, ID2021_041. Notat fra Sekretariatet for Nye metoder. Til orientering.

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder tar saken til orientering.

Sak 088-22 Eventuelt.

Det var en sak til Eventuelt.

1) Forslag: ID2021_113 Ipilimumab (Yervoy) og Nivolumab (Opdivo) som andrelinjes immunterapibehandling av avansert melanom.

Fagdirektørene orienterte Bestillerforum for nye metoder om at metode ID2015_053 kommer å oppdateres til også å omfatte senere linjer. Det vil dermed ikke bli behov for å vurdere ID2021_113 på nytt i Bestillerforum.

Saksnummer 090-22 Oppsummering fra sekretariatet

ID2022_056 Oktreotid (Mycapssa) i kapselformulering til behandling av akromegali. (forslag)

Kort om metoden fra forslaget:

- Forslagsstillere er: Sykehusinnkjøp HF
- Metoden gjelder en ny formulering av oktreotid, enterokapsel til behandling av akromegali. Det er samme virkestoff som i Sandostin (subkutan (ufortynnet) eller intravenøs (fortynnet) injeksjon) og Sandostin LAR (intramuskulær injeksjon), men nå i ny formulering som enterokapsel.
- Enterokapsel forenkler administrering både for pasienter og helsepersonell.
- Mycapssa vil erstatte eksisterende oktreotidformuleringer for en andel av pasientene.
- Oktreotid (og lanreotid) er tatt i bruk i spesialisthelsetjenesten etter overføring av finansieringsansvaret 01.02.2019 uten forutgående beslutning i Beslutningsforum.
- Oktreotid- og lanreotidpreparatene anskaffes i dag gjennom en åpen anbudskonkurranse med avtaler som varer til 30.04.2023.
- Det er nylig søkt om markedsføringstillatelse i EU for Mycapssa (oral kapsel). Mycapssa (oktreotid) er markedsført i USA og har en kostnad som er betydelig høyere enn eksisterende avtalepriser for oktreotid.
- Det er behov for en beslutning i Beslutningsforum med hensyn til hvorvidt Mycapssa skal tas i bruk i spesialisthelsetjenesten eller ikke. Relativ effekt av Mycapssa vs eksisterende oktreotid/lanreotid preparater til injeksjon bør vurderes, dvs.
 - Har Mycapssa like god klinisk effekt som injiserbart oktreotid?
 - Har Mycapssa klinisk effektdokumentasjon som tilsier at legemiddelet kan ha et høyere kostnadsnivå enn eksisterende legemidler?
- MPOWERED studien oppnådde sitt primære endepunkt som var “non-inferiority»/ ikke-underlegenhetsstudier sammenlignet med to langtidsvirkende somatostatinanalog til injeksjon.
- Akromegali er en sjelden sykdom, i Norge diagnostiseres cirka 25 nye tilfeller per år. Ukjent hvor mange av disse som være aktuell for behandling med Mycapssa. Trolig vil en andel pasienter overføres fra Sandostin til Mycapssa.

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

- Sykehusinnkjøp viser i sitt forslag til en non-inferiority studie. Det vil si at hovedformålet med studien, det primære endepunktet, var å undersøke hvorvidt Mycapssa hadde en effekt som ikke var dårligere enn sammenligningsalternativet (langtidsvirkende somatostatinanaloger som injeksjon).
- Mycapssa er til vurdering i EMA basert på den samme non-inferiority studien, og resultatet av EMAs utredning vil dermed gi oss svar på hvorvidt resultatet av studien er positivt og av god nok kvalitet til at vi kan anse Mycapssa effekt som tilstrekkelig likeverdig som sammenligningsalternativet.
- SLV mener at det ikke vil være nødvendig med en metodevurdering i denne saken, da det kun vil være en gjentakelse av EMA sin vurdering av relativ effekt av Mycapssa (oral oktreotid) versus langtidsvirkende somatostatinanaloger som injeksjon. Det vil være tilstrekkelig informasjon i den norske preparatomtalen, hvor gjengivelse av EMA sin konklusjon inngår, når denne eventuelt foreligger.

NYE METODER

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

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø:

- Kommentar til hva som er etablert behandling for pasientgruppen i dag: Injeksjoner hver 4. uke (eller sjeldnere) med oktreotid eller lanreotid.
- Kommentar til hva som bør være komparator i en eventuell metodevurdering: Oktreotid
- Peroral behandling kan være et alternativ for pasienter som ellers egner seg for oktreotid, der injeksjon (som må gjøres av kvalifisert helsepersonell) er praktisk vanskelig. Det kan også være et alternativ for pasienter som ikke aksepterer injeksjonsbehandling. Metode vil komme som et tillegg til etablert behandling.
- Peroral behandling vil kunne være attraktiv for flere pasienter.
- Kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden: Det er uansett en begrenset populasjon.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

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

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret ble overført fra Folketrygden og plassert hos RHF-ene 01.02.2019.

Forslag om nasjonal metodevurdering

Viktig informasjon – se på dette først og husk å krysse av!

- Innsendte forslag til nasjonale metodevurderinger vil bli publisert i sin helhet. Har du informasjon du mener ikke kan offentliggjøres, ta kontakt med sekretariatet før innsending.
Forslagsstiller er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet (kryss av): ☒
- Forslagsstiller har fylt ut punkt 18 nedenfor: «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av): ☒
- Dette skjemaet brukes for å sende inn forslag om metodevurdering på nasjonalt nivå i Nye metoder. Skjemaet gjelder ikke forslag om forskningsprosjekter. En metodevurdering er en type kunnskapsoppsummering, og for at en slik skal kunne utføres, behøves dokumentasjon eksempelvis fra gjennomførte kliniske studier. Manglende dokumentasjonsgrunnlag kan være en av årsakene til at Bestillerforum RHF ikke gir oppdrag om en metodevurdering.
- Hvis forslaget gjelder et medisinsk utstyr, er forlagsstiller kjent med dokumentet [Veiledende kriterier for håndtering av medisinsk utstyr i Nye metoder](#) (link) (kryss av): ☐

Opplysninger om forlagsstiller

Navn/kontaktperson	Linda Che Tran
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler, Avdeling Nye Metoder
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	Linda.che.tran@sykehusinnkjop.no
Dato for innsending av forslag	15.03.2022

Opplysninger om metoden som foreslås

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

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

Mycopssa (oktreotid kapsler) til behandling av akromegali

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Ny formulering av oktreotid, enterokapsel til behandling av akromegali

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

Oktreotid (injeksjonspreparater) anskaffes i åpen anbudskonkurranse i dag. Oktreotid (og lanreotid) er tatt i bruk i spesialisthelsetjenesten etter overføring av finansieringsansvaret 1.2.2019 uten forutgående beslutning i Beslutningsforum.

Oktreotid- og lanreotidpreparatene anskaffes i dag gjennom en åpen anbudskonkurranse med avtaler som varer til 30.04.2023.

Det er nylig søkt om markedsføringstillatelse i EU for Mycapssa (oral kapsel). Mycapssa (oktreotid) er markedsført i USA og har en kostnad som er betydelig høyere enn eksisterende avtalepriser for oktreotid (■■■■ ganger høyere kostnad). Det er behov for en beslutning i Beslutningsforum mht hvorvidt Mycapssa skal tas i bruk i spesialisthelsetjenesten eller ikke. Relativ effekt av Mycapssa vs eksisterende oktreotid/lanreotid preparater til injeksjon bør vurderes, dvs.

- Har Mycapssa like god klinisk effekt som injiserbart oktreotid?
- Har Mycapssa klinisk effektdokumentasjon som tilsier at legemiddelet kan ha et høyere kostnadsnivå enn eksisterende legemidler?

Uten en bestilling av metodevurdering, er det muligheter for at produktet vil kunne tas i bruk i spesialisthelsetjenesten uten forutgående beslutning i Beslutningsforum, og uten deltagelse i anbudskonkurranse.

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

Relativ effekt av oktreotid orale kapsler sammenlignet med oktreotid s.c. eller i.m. injeksjon

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

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

Samme virkestoff som Sandostin (subkutan (ufortynnet) eller intravenøs (fortynnet) injeksjon) og Sandostin LAR (intramuskulær injeksjon), men ny formulering som enterokapsel.

Sandostin indikasjon: Symptomatisk kontroll og reduksjon av veksthormon (GH) og IGF-1 plasmanivåer hos pasienter med akromegali som er utilstrekkelig kontrollert med kirurgisk behandling eller stråling. Akromegalipasienter som ikke egner seg til eller ikke ønsker å gjennomgå kirurgi, eller i interimperioden inntil strålebehandling gir full effekt. Pasienter som injiserer seg selv ved s.c. injeksjon må få nøyaktige instruksjoner fra lege eller sykepleier.

Sandostin LAR: Akromegali når kirurgisk behandling ikke er hensiktsmessig eller effektivt, eller i interimperioden inntil strålebehandling gir full effekt. Bør kun gis av trent helsepersonell.

<https://www.felleskatalogen.no/medisin/sandostatin-sandostatin-lar-novartis-563735>

Mycapssa indikasjon i USA: MYCAPSSA is a somatostatin analog indicated for long-term maintenance treatment in acromegaly patients who have responded to and tolerated treatment with octreotide or lanreotide.

Mycapssa vil erstatte eksisterende oktreotidformuleringer for en andel av pasientene.

5. Forslaget gjelder:	Ja	Nei
En metode som er aktuell for spesialisthelsetjenesten	☒	☐
En ny og innovativ metode	☐	☐
Et nytt bruksområde, eller en ny indikasjon for en etablert metode	☐	☐
En sammenligning mellom flere metoder	☐	☐
Er metoden tatt i bruk?	☐	☒
Hvis ja – metode er tatt i bruk i klinisk praksis	☐	☐
Hvis ja – metode er tatt i bruk innen forskning/utprøving	☐	☐
Revurdering/utfasing av en metode som er tatt i bruk i klinisk praksis	☐	☐

Eventuelle kommentarer til bruken av metoden:

6. Hva omfatter metoden som foreslås (flere kryss mulig)?

Legemiddel ☒

Medisinsk utstyr som er CE-merket* ☐

*Angi klassifisering og bruksområde:

Medisinsk utstyr som ikke er CE-merket ☐

Prosedyre ☐

Screening ☐

Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud ☐

Organisatorisk oppsett av helsetjenesten ☐

Annet (beskriv) ☐

- | | | |
|------------------------|----|-----|
| 7. Finansieringsansvar | Ja | Nei |
|------------------------|----|-----|

Har spesialisthelsetjenesten et finansieringsansvar for metoden i dag?	☒	☐
--	-------------------------------------	--------------------------

Vil spesialisthelsetjenesten kunne få finansieringsansvar for metoden?	☐	☐
--	--------------------------	--------------------------

Eventuelle kommentarer:

Finansieringsansvaret for oktreotid og lanreotid ble overført til helseforetakene 1.2.2019.

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

Ja	Nei
☐	☐

Angi eventuelt hvilke og kommenter eventuelt behov for endringer:

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

☐	☒
--------------------------	-------------------------------------

Angi eventuelt 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?)

Endokrinologi. Forenkler administrering både for pasienter og helsepersonell.

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

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

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Forventet effekt

About the CHIASMA MPOWERED™ Trial

The MPOWERED™ trial was a global, randomized, open-label and active-controlled, 15-month trial intended to support approval of MYCAPSSA® (oral octreotide capsules) in the European Union. This non-inferiority clinical trial was designed to compare MYCAPSSA to long-acting injectable somatostatin analogs (SSAs) for maintenance of biochemical response in patients with acromegaly. The trial enrolled 146 adult acromegaly patients of which 92 patients who were responders to MYCAPSSA after a six-month run-in phase were then randomized to a nine-month controlled (RCT) phase to either receive continued treatment on MYCAPSSA (n=55) or their prior injectable therapy (octreotide long-acting release or lanreotide autogel) (n=37). The primary endpoint of the trial was time-weighted average of IGF-1 <1.3 x upper limit of normal during the nine-month RCT phase. As previously announced, MPOWERED met its primary endpoint of non-inferiority compared to long-acting SSA injectables.

<https://www.globenewswire.com/news-release/2021/06/28/2254272/0/en/Chiasma-Announces-Submission-of-Marketing-Authorization-Application-for-MYCAPSSA-to-the-European-Medicines-Agency.html>

Sikkerhet og bivirkninger

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Akromegali er en sjelden sykdom, i Norge diagnostiseres cirka 25 nye tilfeller per år. Ukjent hvor mange av disse som være aktuell for behandling med Mycapssa. Trolig vil en andel pasienter overføres fra Sandostin til Mycapssa.

<https://www.helsenorge.no/sykdom/hormoner/akromegali/>

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

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

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

Chiasma er søker av markedsføringstillatelse. Chiasma ble kjøpt opp av Amryt Pharma i august 2021.

<https://www.globenewswire.com/news-release/2021/08/05/2275818/0/en/Amryt-Successfully-Completes-Acquisition-of-Chiasma-Inc-Board-Appointments-Issues-Ordinary-Shares-and-Total-Voting-Rights.html>

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

Det ble søkt MT i EU i juni 2021 (Chiasma): Filed in EU as a maintenance therapy for adults with acromegaly

<https://www.sps.nhs.uk/medicines/octreotide/>

Chiasma ble kjøpt opp av Amryt Pharma i august 2021.

<https://www.globenewswire.com/news-release/2021/08/05/2275818/0/en/Amryt-Successfully-Completes-Acquisition-of-Chiasma-Inc-Board-Appointments-Issues-Ordinary-Shares-and-Total-Voting-Rights.html>

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

17. Interesser og eventuelle interessekonflikter

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

oppdrag i forbindelse med, eller andre bindinger knyttet til metoden eller aktører som har interesser i metoden.)

Forslagsstiller jobber i Sykehusinnkjøp.



Bestilling nr: ID2022_056

Tittel på bestillingen:

Mycapssa (okreotid) - I kapselformulering til behandling av akromegali.

Medisinsk effekt og nyhetsverdi:

Akromegali er en kronisk sykdom som skyldes overproduksjon av veksthormon. Sykdommen er nesten alltid forårsaket av en godartet svulst (adenom) i hypofysen. Godartede svulster i hypofysen er forholdsvis vanlig, men det er sjeldent at adenomet lager for mye veksthormon.

Akromegali utvikler seg over år, og det går ofte lang tid før en mistenker denne diagnosen. Symptombildet varierer, og i starten vil en typisk mistenke mer vanlige sykdomstilstander. Høyt nivå av veksthormon fører til væskeansamling i bløtvev i fingrene, i ansiktet og tungen. De som har sykdommen kan også utvikle høyt blodtrykk og diabetes. Først etter lengre tid med ubehandlet sykdom utvikles de typiske tegn på sykdommen med vekst av hender, føtter og kjeve.

Oppstår sykdommen i barndommen eller ungdommen, fører den høye veksthormonproduksjonen til økt lengdevekst. Denne tilstanden betegnes som kjempevekst eller gigantisme. Akromegali er en sjelden sykdom, i Norge diagnostiseres cirka 25 nye tilfeller per år (1).

Akromegali behandles med operasjon av svulsten i hypofysen. Når kirurgi ikke er egnet eller tilstrekkelig brukes også medisiner, og i noen tilfeller strålebehandling, for å motvirke veksthormonutskillelsen og redusere størrelsen på svulsten.

Blant legemiddelbehandlinger blir somatostatinanaloger ofte brukt. Okreotid er en somatostatinanalog som blir benyttet i Norge i dag. Okreotid som injeksjon anskaffes ifølge Sykehusinnkjøp i åpen anbudskonkurranse i dag, med avtaler som varer til 30.04.2023.

Mycapssa er en ny legemiddelformulering hvor okreotid kan administreres oralt (enterokapsel), istedenfor som injeksjon.

Legemiddelkostnader (inkl. mva.)

Ukjent

Finansieringsordning:

Sykehus

Markedsføringstillatelse (MT):

Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA).

Leveringstid:

Ikke kjent

Legemiddelverkets vurdering av bestillingens relevans/egnethet:

Bakgrunn/forslag:

Sykehusinnkjøp er forslagsstiller for den aktuelle metoden. De skriver i sitt forslag at: Det er behov for en beslutning i Beslutningsforum mht hvorvidt Mycapssa skal tas i bruk i spesialisthelsetjenesten eller ikke. Relativ effekt av Mycapssa vs eksisterende okreotid/lanreotid preparater til injeksjon bør vurderes, dvs.



- Har Mycapssa like god klinisk effekt som injiserbart oktreotid?
- Har Mycapssa klinisk effektdokumentasjon som tilsier at legemiddelet kan ha et høyere kostnadsnivå enn eksisterende legemidler?

Legemiddelverkets vurdering

Sykehusinnkjøpt viser i sitt forslag til den aktuelle studien som ligger til grunn for søknad om markedsføringstillatelse. Studien er en åpen, randomisert, aktivkontrollert fase III studie, som hadde til hensikt å vurdere effekten av Mycapssa (oral oktreotid) versus langtidsvirkende somatostatinanaloger som injeksjon.

Studien var en non-inferiority studie. Det vil si at hovedformålet med studien, det primære endepunktet, var å undersøke hvorvidt Mycapssa hadde en effekt som ikke var dårligere enn sammenligningsalternativet (langtidsvirkende somatostatinanaloger som injeksjon).

Mycapssa er til vurdering i EMA basert på denne studien, og resultatet av EMAs utredning vil dermed gi oss svar på hvorvidt resultatet av studien er positivt og av god nok kvalitet til at vi kan anse Mycapssa effekt som tilstrekkelig likeverdig som sammenligningsalternativet.

Legemiddelverket mener derfor at det ikke vil være nødvendig med noen metodevurdering i denne saken, da det kun vil være en gjentakelse av EMA sin vurdering av relativ effekt av Mycapssa (oral oktreotid) versus langtidsvirkende somatostatinanaloger som injeksjon. Det vil være tilstrekkelig informasjon i den norske preparatomtalen, hvor gjengivelse av EMA sin konklusjon inngår, nå denne eventuelt foreligger.

Kilder:

1. Helse-Norge, Akromegali. Lenke: [Akromegali - helsenorge.no](https://helsenorge.no/akromegali)
2. Maintenance of response to oral octreotide compared with injectable somatostatin receptor ligands in patients with acromegaly: a phase 3, multicentre, randomised controlled trial. Lenke: [Maintenance of response to oral octreotide compared with injectable somatostatin receptor ligands in patients with acromegaly: a phase 3, multicentre, randomised controlled trial - PubMed \(nih.gov\)](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35444441/)

Innspill til Nye metoder

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

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

ID2022_056 Mycapssa (oktreotid) i kapselformulering til behandling av akromegali	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	Injeksjoner hver 4. uke (eller sjeldnere) med oktreotid eller lanreotid Oktreoid
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	Peroral behandling kan være et alternativ for pasienter som ellers egner seg for oktreotid, der injeksjon (som må gjøres av kvalifisert helsepersonell) er praktisk vanskelig. Det kan også være et alternativ for pasienter som ikke aksepterer injeksjonsbehandling. Metode vil komme som et tillegg til etablert behandling. Peroral behandling vil kunne være attraktiv for flere pasienter
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Det er uansett en begrenset populasjon
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	
For metoder som ikke er legemidler (utstyr/prosedyrer) -Er du kjent med om det finnes leverandører av tilsvarende metoder/utstyr?	

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
Stavanger universitetssjukehus	Med avd, endokrinologisk seksjon	Siri Carlsen, seksjonsoverlege

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2022_056

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:

E-post:

Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.2.2019 NEI ☐

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

Overført fra folketrygden

Saksnummer 091-22 Oppsummering fra sekretariatet

ID2022_ 057 Hydroksikarbamid (Siklos) til forebygging av tilbakevendende smertefulle vasookklusive kriser, inkludert akutte brystlidelser hos voksne, ungdom og barn eldre enn 2 år som lider av symptomatisk sigdcellesykdom (forslag)

Kort om metoden fra forslaget:

- Forslagstiller er Oresund Pharma ApS som distribuerer Siklos for Addmedica i Norden
- Siklos inneholder substansen hydroksikarbamid (HU) og er utviklet spesielt for sigdcellesykdom.
- Siklos er ifølge firma det eneste godkjente legemidlet i markedet for den aktuelle indikasjonen.
- Dagens standardbehandling er ifølge firma hydroksikarbamid (Hydrea) i 500 mg kapsler som brukes off label. Dette gjør det vanskelig for legen å dosere riktig i henhold til 15-30mg/kg/dag og resultatet kan bli over- eller underbehandling av pasientene.
- Siklos finnes i tabletter som det er mulig å dele, noe som gjør det lettere å dosere riktig.
- Studier har ifølge firma vist at Siklos er mer effektivt enn hydroksikarbamid i 500 mg kapsler.
- Sigdcellesykdom er en arvelig blodsykdom som særlig rammer folk med afrikansk avstamning. Firma estimerer at det er rundt 50 pasienter i Norge.

Egnetthetsvurdering fra Statens legemiddelverk (SLV)

- Sigdcellesykdom omfatter flere forskjellige arvelige lidelser som innebærer en feil i de røde blodlegemene. Disse blodlegemene er vanligvis tallerkenformete, mens de ved sigdcellesykdom får en sigdform. Dette hemmer blodets evne til å ta opp og frakte oksygen rundt om i kroppen. I tillegg kan sykdommen gi blodmangel (sigdcelleanemi). Dette gjelder særlig for den mest alvorlige formen for sigdcellesykdom. Sigdcelleformete blodceller skaper vasookklusive kriser (VOE) ved å sette seg fast i små blodårer og blokkere dem. Dette kan hindre den normale blodstrømmen og redusere oksygentilførsel til vev noe som gir opphav til smerter, for eksempel i skjelett og muskulatur. Slike VOE kan også skape ytterligere vevsskade og betennelse når blodtilførsel returneres.
- Hydroksikarbamid (Siklos) har i dag godkjent indikasjon for forebygging av tilbakevendende smertefulle vasookklusive kriser, inkl. akutt brystsyndrom, hos voksne, ungdom og barn ≥ 2 år som lider av symptomatisk sigdcellesykdom. Markedsføringstillatelse for Siklos til denne indikasjonen ble gitt i 2007.
- Det er tre produsenter som markedsfører hydroksikarbamid i Norge:
 - o Siklos – 100 mg og 1000 mg
 - o Hydrea – 500 mg
 - o Hydroxyurea medac – 500 mg
- Hydrea og Hydroxyurea medac har følgende godkjente indikasjoner: - Behandling av pasienter med kronisk myelogen leukemi (KML) i en kronisk eller akselererende fase av sykdommen. - Behandling av pasienter med essensiell trombocytomi eller polycytomia vera med stor fare for tromboemboliske komplikasjoner.
- Det er en annen produsent av hydroksikarbamid (Xromi mikstur – 100 mg/ml) som har markedsføringstillatelse i Norge, med sammenlignbar indikasjon som Siklos. Xromi er indisert

NYE METODER

til forebygging av vasookklusive komplikasjoner ved sigdcellesykdom hos pasienter over 2 år). Denne er derimot ikke markedsført i Norge.

- I Bestillerforum RHF 26.08.2019 (ID2019_077) ble det bestilt et prisnotat ved Sykehusinnkjøp HF, LIS for denne metoden (Hydroksykarbamid (Xromi)). Oppdraget ble avbestilt 21.03.2022, da Sykehusinnkjøp HF, etter gjentatte oppfordringer om å levere et pristilbud ikke har mottatt respons fra firma.
- Legemiddelverket ser ikke behov for å gjennomføre en metodevurdering av Siklos, da pasientgruppen har tilgang på denne behandlingen i dag, og det er ikke tilkommet nye kliniske data. Legemiddelverket anbefaler at Siklos eventuelt likebehandles med Xromi.

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

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø 1: Dagens behandling: Hydroksyurea tbl er etablert behandling for å forebygge alvorlige komplikasjoner ved sigdcellesykdom. Dette er et synonym som har tabletter av mindre størrelse. Klinisk behov: Ikke ny metode, bare ny tablettstørrelse, svært nyttig for å kunne gi rett dosering, særlig til barn og unge som er i vekst. Populasjon: Få pasienter, 1 i aldersgruppen <18 år i et dekningsområde på 170 000 mennesker. Andre forhold: At det nå er dokumentasjon på behandlingen og at den kan gis til pasienten med godkjent indikasjon.

Innspill fra fagmiljø 2: Dagens behandling: Hydroksikarbamid er sykdomsmodifiserende medisin ved SCD og etablert behandling hvor barnet har hatt tre eller flere innleggelser/år med smertefulle kriser og/eller 1-2 gjennomgåtte «Akutt chest syndrom». Ved BUK tilbys medisinen til barn (fra 2 år) som har symptomer fra sin SCD og den kan også bli vurdert til asymptomatiske barn. Flere studier har vist lite toksisitet av Hydroksikarbamid (Hankins mfl. 2005, 2010, 2014) og betydelig redusert mortalitet hos barn med SCD behandlet med Hydroksikarbamid, sammenlignet med barn som ikke fikk medikamentet (Lobo mfl. 2013). Standard medikament som brukes er Hydroxyurea kapsler, 500 mg (hvor virkestoffet er Hydroksikarbamid), blir brukt «off-label». Hydroxyurea kapsler kan ikke deles/løses opp, vanskelig å tilpasse riktig barnedose. I tillegg kan kapslene være vanskelige å svelge for barn. Det finnes en kostbar mikstur som ikke har MT i Norge (Xromi oppløsning 100 mg/ml, no 150 ml). Klinisk behov: Ja. Ingen medisin er godkjent for SCD. I tillegg lettere med nøyaktig dosering hos barn og ungdom. Siklos finnes i 100 mg som kan deles i 2, og 1000 mg som kan deles i 4 og den kan løses i vann. I tillegg vil den være et rimeligere alternativ til barn som ikke klarer å ta kapsel. Priseksempel: Dosen baseres på kroppsvekt. Startdose er 15 mg/kg og vanlig dose er 15-30 mg/kg/dag.

Dose, barn 20 kg = 15-30 mg pr kg = 300-600 mg daglig. Regne-eks. med dosering på 500 mg daglig. Xromi miks 100 mg/ml, 150 ml = 15 000 mg pr flaske. Ved bruk av mikstur: 30 doser. Pris: 8500 kr for 1 måneds behandling.

Siklos tab. 1000 mg, no 30. SPC: «Ubrukte, delte tbl må legges tilbake i boksen og må brukes innen 3 mnd.»

En boks à 30 tbl.: 60 doser. Pris: 1900 kr for 1 måneds behandling

Populasjon: På BUK behandles pr. dags dato 9 barn.

Helse Nord RHF:

Ingen innspill.

Helse Sør Øst RHF:

NYE METODER

Innspill fra fagmiljø 1: Dagens behandling: Bruk av hydroksyurea er den mest dokumenterte behandling av sigdcellesykdom, både hos voksne og barn. Det er klinisk behov for hydroksyurea. Antar det er 50-100 pasienter i Norge.

Innspill fra fagmiljø 2: Dagens behandling: Hydroxyurea brukes allerede for å forebygge vasookklusive kriser. Dosen varierer fra 2 til 3 kapsler daglig. Har voksne pasienter og det går derfor fint med kapsler a' 500 mg. Klinisk behov: Tabletter a 100 mg eller 1000 mg som kan deles i 4 vil sikre en mer nøyaktig dosering, spesielt hos barn. Populasjon: Kjenner ikke nøyaktig antall pasienter, men har økt de siste 10-15 årene og vil være behov for bedre behandlingstilbud.

Helse Midt Norge RHF:
Ingen innspill.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale retningslinjer eller handlingsprogram påvirkes.

Finansieringsdivisjonen: Virkestoff ble overført fra folketrygden med bruksområde kreft, ikke metodevurdert. Ny indikasjon og legemiddel endrer ikke finansieringsansvar.

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):

Oresund Pharma ApS

Name of proposal contact:

Marcus Cohn Johansen

Telephone number:

+45 27643916

E-mail address:

mj@oresundpharma.com

Date and locality:

23.02.2022 – Copenhagen, Denmark

1. Proposer's title on the proposal: *

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

Siklos – Sick Cell Disease (SCD), Sigdcellesykdom

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

Siklos is a medicine that contains the active substance hydroxycarbamide (HU). Siklos has been developed specifically for Sickle Cell Disease (SCD), where there has been a great unmet need. Siklos is the first and only approved medicine on the market for; The prevention of recurrent painful vaso-occlusive crises (VOC) including Acute Chest Syndrome (ACS) in adults, adolescents and children older than 2 years suffering from symptomatic sickle cell syndrome.

Siklos can optimize the treatment of today by reducing VOC, ACS, hospitalizations, number of days of hospitalizations for SCD, and number of patients with at least one blood transfusion, compared with the current HU 500mg capsules.

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 standard treatment of today is HU 500mg capsules (originator brand: Hydrea®), which is not approved for SCD and is therefore used off-label. The physicians are not able to dose accordingly to 15-30mg/kg/day and are therefore either over-dosing (toxicity) or under-dosing (treatment failure) the patients. Hydrea® is approved for Chronic Myeloid leukemia (CML). HU does not cure SCD however, it will extend the life for the patient.

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	☐	☒

HU is the standard care of today however it is used off-label. Siklos (HU) is the first medicine to be approved for the treatment of SCD.

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	☐

HU is the standard care today for the treatment of SCD.

Siklos should only be used when the treatment is performed by doctors/physicians with special knowledge of SCD and its treatment. Siklos is approved for the prevention of recurrent, painful vaso-occlusive crises (VOC). They can include Acute Chest Syndrome (ACS). Siklos reduces VOC, ACS, hospitalizations, number of days of hospitalizations for SCD, and number of patients with at least one blood transfusion.

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?	☒	☐

HU 500mg capsules are not approved for the treatment of SCD, but they are the drug of choice regarding pharmacological treatment of patients with SCD. The specialized health service has the responsibility for financing the technology today.

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

☒ ☐

HU is the standard care of today world-wide. Oslo University Hospital has made a guideline for SCD.

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)?)

Siklos is to be used within hematology (including pediatric hematology). SCD is an inherited blood disease affecting the African population (rare disease in Norway).

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

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

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

P: In patients suffering from SCD
 I: is Siklos
 C: Compared with Hydroxycarbamide 500mg capsules and placebo,
 O: effective in reducing numbers of VOC, ACS, bloodtransfusions and hospitalizations?

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

Standard care of today (HU 500mg capsule) is not approved for SCD, which means physicians/doctors are using the medicine off-label (makes them legally liable if the patients suffer any harm). Dosing recommendation is based on 15-30mg/kg/day. It is not possible to dose precisely, and the patient is therefore either over-dosed (toxicity) or under-dosed (treatment failure). *Example: a patient weighing 35kg and is dosed 20mg/kg/day (avg. dosing), would result in a daily dosage of 700mg.* The physician would round up or down to the nearest 500mg, which in this case is 500mg (A negative difference of 200mg HU).

Siklos is made to solve this great medical need by being able to divide the tablets, which results in a treatment where the physicians can dose to the nearest 50mg (precise dosing). Siklos has shown in a large-scale long-term study to be a more effective treatment compared with HU 500mg capsules.

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

Sickle Cell Disease is a serious and lifelong health condition with no cure.

Expected effect

No. Of VOC reduces 50%

No. Of ACS reduces 67%

No. Of Hospitalizations reduces 46%

No. Of days of hospitalization for SCD reduces 46%

No. Of patients with at least one blood transfusion reduces 21%

Safety

Known risk factors are:

Neutropenia, thrombocytopenia and anemia

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

In 1997 there were 15 patients I Norway.

In Denmark the number of children and adolescents with SCD have grown from 20 patients in 2007 to approximately 50 patients in 2015.

It could be estimated that there are approximately 50 patients in Norway.

Consequences for resource use in the public health service

Estimated consequences for resource use in the public health service (based on maksimal utsalgspris for apotek:

1.432.050,00 NOK.

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

Revision of existing guidelines regarding HU treatment.

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):

Escort-HU cohort study – A large-scale and long-term study on Siklos (full article can be send as document if needed).

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajh.26286>

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

Addmedica S.A.S.

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

MA date:

Siklos 100mg: 28.02.2011

Siklos 1000mg: 29.06.2007

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

"Click in the field and type"

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)

Oresund Pharma ApS is Siklos-distributor for Addmedica in the Nordics



Bestilling nr: ID2022_057

Tittel på bestillingen:

Hydroksykarbamid (Siklos) - Indikasjon II – Forebygging av tilbakevendende smertefulle vasookklusive kriser, inkludert akutte brystlidelser hos voksne, ungdom og barn eldre enn 2 år som lider av symptomatisk sigdcellesykdom

Medisinsk effekt og nyhetsverdi:

Sigdcellesykdom omfatter flere forskjellige arvelige lidelser som innebærer en feil i de røde blodlegemene. Disse blodlegemene er vanligvis tallerkenformete, mens de ved sigdcellesykdom får en sigdform. Dette hemmer blodets evne til å ta opp og frakte oksygen rundt om i kroppen. I tillegg kan sykdommen gi blodmangel (sigdcelleanemi). Dette gjelder særlig for den mest alvorlige formen for sigdcellesykdom. Sigdcelleformete blodceller skaper vasookklusive kriser (VOE) ved å sette seg fast i små blodårer og blokkere dem. Dette kan hindre den normale blodstrømmen og redusere oksygentilførsel til vev noe som gir opphav til smerter, for eksempel i skjelett og muskulatur. Slike VOE kan også skape ytterligere vevsskade og betennelse når blodtilførsel returneres (reperfusjonsskade) (1).

Hydroksykarbamid (Siklos) har i dag godkjent indikasjon for forebygging av tilbakevendende smertefulle vasookklusive kriser, inkl. akutt brystsyndrom, hos voksne, ungdom og barn ≥ 2 år som lider av symptomatisk sigdcellesykdom. Markedsføringstillatelse for Siklos til denne indikasjonen ble gitt i 2007.

Det er tre produsenter som markedsfører hydroksykarbamid i Norge:

Siklos – 100 mg og 1000 mg

Hydrea – 500 mg

Hydroxyurea medac – 500 mg

Legemiddelkostnader (inkl. mva.)

Handelsnavn	MT-innehaver	Legemiddelform	Styrke	Antall	Maks AUP
Siklos	Addmedica	Tablett	100 mg	60	820,10
Siklos	Addmedica	Tablett	1000 mg	30	3 953,40
Hydrea	Orifarm	Kapsel	500 mg	100	771,40
Hydroxyurea medac	Medac	Kapsel	500 mg	100	771,40

Finansieringsordning:

H-resept

Markedsføringstillatelse (MT):

29.06.2007 (1000 mg)

28.02.2011 (100 mg)

Leveringstid:

Ikke kjent

Legemiddelverkets vurdering av bestillingens relevans/egnethet:

Bakgrunn/forslag:

Distributør av Siklos i Norden, Oresund Pharma ApS, har levert et forslag til nye metoder om metodevurdering av Siklos. De skriver at hydroksykarbamid kapsler 500 mg som benyttes til sigdcellesykdom i norsk klinisk praksis i dag ikke har MT for indikasjonen (brukes off-label),



samt i mindre grad tillater dosetilpasning. Dosen baseres på kroppsvekt, og anbefalt dose er 15-30 mg/kg/dag.

Legemiddelverkets vurdering

Det er tre produsenter som markedsfører hydroksykarbamid i Norge:

Siklos – 100 mg og 1000 mg tabletter

Hydrea – 500 mg kapsler

Hydroxyurea medac – 500 mg kapsler

Hydrea og Hydroxyurea medac har følgende godkjente indikasjoner: Behandling av pasienter med kronisk myelogen leukemi (KML) i en kronisk eller akselererende fase av sykdommen. Behandling av pasienter med essensiell trombocytomi eller polycytomia vera med stor fare for tromboemboliske komplikasjoner.

Det er en annen produsent av hydroksykarbamid (Xromi mikstur – 100 mg/ml) som har markedsføringstillatelse i Norge, med sammenlignbar indikasjon som Siklos. Xromi er indisert til forebygging av vasookklusive komplikasjoner ved sigdcellesykdom hos pasienter over 2 år). Denne er derimot ikke markedsført i Norge.

I Bestillerforum RHF 26.08.2019 (ID2019_077) ble det bestilt et prisnotat ved Sykehusinnkjøp HF, LIS for denne metoden (Hydroksykarbamid (Xromi)). Oppdraget ble avbestilt 21.03.2022, da Sykehusinnkjøp HF, etter gjentatte oppfordringer om å levere et pristilbud ikke har mottatt respons fra firma.

Legemiddelverket ser ikke behov for å gjennomføre en metodevurdering av Siklos, da pasientgruppen har tilgang på denne behandlingen i dag, og det er ikke tilkommet nye kliniske data. Legemiddelverket anbefaler at Siklos eventuelt likebehandles med Xromi.

Kilder:

1. Metodevarsel - Hydroksykarbamid (Siklos). Lenke: [Bestillerforum RHF 18.01.2021 Sakspapirer offentlige.pdf \(nyemetoder.no\)](#)

Innspill til Nye metoder

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

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

ID2022_057 Hydroksikarbamid (Siklos) til forebygging av tilbakevendende smertefulle vasookklusive kriser, inkludert akutte brystlidelser hos voksne, ungdom og barn eldre enn 2 år som lider av symptomatisk sigdcellesykdom	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	Hydroksyurea tbl er etablert behandling for å forebygge alvorlige komplikasjoner ved sigdcellesykdom. Dette er et synonym som har tbl av mindre størrelse.
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	Det er ikke ny metode, bare ny tbl størrelse, og det er svært nyttig for å kunne gi rett dosering, særlig til barn og unge som er i vekst.
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Det er få pasienter. Vi har 1 i aldersgruppen <18 år med et dekningsområde på 170 000 mennesker.
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	At det nå er dokumentasjon på behandlingen og at den kan gis til pasienten med godkjent indikasjon.
For metoder som ikke er legemidler (utstyr/prosedyrer) -Er du kjent med om det finnes leverandører av tilsvarende metoder/utstyr?	

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
Haugesund Sykehus	Barne- og ungdomsmedisin	Grete Vigemyr, overlege med ansvar for hematologi samt faglig ansvarlig overlege barnepos og poliklinikk.

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode: ID2022_057 Hydroksikarbamid (Siklos) til forebygging av tilbakevendende smertefulle vasookklusive kriser, inkludert akutte brystlidelser hos voksne, ungdom og barn eldre enn 2 år som lider av symptomatisk sigdcellesykdom (SCD)	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	Hydroksikarbamid er en sykdomsmodifiserende medisin ved SCD og etablert behandling hvor barnet har hatt tre eller flere innleggelser/år med smertefulle kriser og/eller 1-2 gjennomgåtte «Akutt chest syndrom». Ved BUK tilbys medisinen til barn (fra 2 år) som har symptomer fra sin SCD og den kan også bli vurdert til asymptomatiske barn, grunnet Hydroksikarbamid sin sykdomsmodifiserende effekt. Flere studier har vist lite toksisitet av Hydroksikarbamid (Hankins mfl. 2005, 2010, 2014) og betydelig redusert mortalitet hos barn med SCD behandlet med Hydroksikarbamid, sammenlignet med barn som ikke fikk medikamentet (Lobo mfl. 2013). Standard medikament som brukes er Hydroxyurea kapsler, 500 mg (hvor virkestoffet er Hydroksikarbamid), men medikamentet er ikke godkjent for behandling av SCD og blir brukt «off-label». Hydroxyurea kapsler kan i utgangspunktet ikke deles/løses opp. Vanlig dose er 15-30 mg/kg/dag og ofte er det vanskelig å tilpasse den riktige barnedosen med kapsler. I tillegg kan kapslene være vanskelige å svelge for barn. Det finnes en kostbar mikstur som ikke har MT i Norge. (Xromi oppløsning 100 mg/ml, no 150 ml).
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden?	Ja, det er behov for denne medisinen. Vi har pr. i dag ingen medisin som er godkjent for SCD. I tillegg vil det bli lettere med nøyaktig dossering

-Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	hos barn og ungdom. Siklos finnes i 100 mg som kan deles i 2, og 1000 mg som kan deles i 4 og den kan løses i vann. I tillegg vil den være et rimeligere alternativ til barn som ikke klarer å ta kapsel. Priseksempel: Dosen baseres på kroppsvekt. Startdose er 15 mg/kg og vanlig dose er 15-30 mg/kg/dag. Dose, barn 20 kg = 15-30 mg pr kg = 300-600 mg daglig. Regne-eks. med dosering på 500 mg daglig. <u>Xromi miks</u> 100 mg/ml, 150 ml = 15 000 mg pr flaske Ved bruk av mikstur: 30 doser <u>Pris</u>: 8500 kr for 1 måneders behandling. <u>Siklos tab.</u> 1000 mg, no 30. SPC: «Ubrukte, delte tbl må legges tilbake i boksen og må brukes innen 3 mnd.» En boks à 30 tbl. : 60 doser <u>Pris</u>: 1900 kr for 1 måneders behandling
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	På BUK behandles pr. dags dato 9 barn
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	

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

Avsender av faglig innspill:

<u>Sykehus</u> Haukeland universitetssjukehus	<u>Avdeling</u> Barne- og ungdomsklinikken	<u>Fagperson (navn og stilling)</u> Ansgar Berg, klinikkdirektør
--	---	---

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode: ID2022_057: <i>Siklos – Sickle Cell Disease (SCD), Sigdcellesykdom</i>	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	Bruk av hydroksyurea er den mest dokumenterte behandling av sigdcellesykdom, både hos voksne og barn.
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	Det er behov for hydroksyurea i dagens behandling. Det finnes også andre behandlingsformer og nye er på vei, men ingen har p.t. samme evidens som hydrokyurea.
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Vi vet ikke hvor mange pasienter med sigdcellesykdom vi har i Norge, men antar det er 50-100.
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	Nei
For metoder som ikke er legemidler (utstyr/prosedyrer) -Er du kjent med om det finnes leverandører av tilsvarende metoder/utstyr?	

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
OUS, Rikshospitalet	Blodsykdommer	Overlege Per Ole Iversen

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode: ID2022_057 Hydroksykarbamid (Siklos) - Indikasjon II	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	Hydroxyurea brukes allerede hos disse pasientene for å forebygge vasookklusive kriser. Vi bruker det på våre pasienter og dosen varierer fra 2 til 3 kapsler daglig. Vi opererer med voksne pasienter og det går derfor fint med kapsler a' 500 mg.
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	Tabletter a' 100 mg eller 1000 mg som kan deles i 4 er likevel ett veldig bra tiltak som vil forsikre en mer nøyaktig dosering , spesielt hos barn.
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Vi vet dessverre ikke nøyaktig hvor mange pasienter med sigdcelleanemi vi har i Norge men vi vet at antall har økt i de siste 10-15 år og at det vil være behov for bedre behandlingstilbud.
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	
For metoder som ikke er legemidler (utstyr/prosedyrer) -Er du kjent med om det finnes leverandører av tilsvarende metoder/utstyr?	

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
AHUS	Hematologisk avdeling	Maria Adele Mastorianni

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2022_057

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

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

ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:

E-post:

Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.5.2017 NEI ☐

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

Virkestoff ble overført fra folketrygden med bruksområde kreft, ikke metodevurdert. Ny indikasjon og legemiddel endrer ikke finansieringsansvar

Saksnummer 092-22 Oppsummering fra sekretariatet

ID2022_058 Robotassistert intrakorporal kolonanastomose med transrektal kolonreseksjon (forslag)

Kort om metoden fra forslaget:

- Forslagstiller er privatperson.
- Forslagstiller omtaler metoden som en ny metode for kolonreseksjon. Foreslår metoden for venstresidig hemikolektomi og ønsker primært vurdering av den robotassisterte metoden.
- Metoden omtales som «NICE-metoden»: Natural orifice intracorporeal anastomosis with extraction of specimen.
- Metoden skal angivelig gi færre komplikasjoner særlig med tanke på infeksjon og mindre tid på sykehus, mindre smerter og kortere rekonvalesens. Reoperasjoner redusert fra 14 % til 6 %. Innliggetid på sykehusene reduseres fra 5-8 dager til 2-3 dager. Pasienter returnerer til arbeidet sitter etter 2-3 uker versus 6-12 uker.
- Reduksjon i komplikasjoner og infeksjoner i operasjonsområdet der man tar ut den skadede tarmen er eliminert.

Egnethetsvurdering fra Folkehelseinstituttet (FHI):

- Metode til behandling av sykdom i nedre del av kolon, sigmoideum og rektum (divertikler, sår, benigne og maligne svulster).
- Den robotassisterte NICE-metoden gjennomføres gjennom endetarmsåpning, uten behov for hjelpesnitt i buken. Resektatet hentes ut gjennom endetarmsåpningen og tarm-endene sys sammen (anastomeres) inne i buken (intrakorporalt). Alternativt gjennomføres kolonreseksjon åpent, laparoskopisk og kan gjøres i kombinasjon med robotassistanse.
- Etter å ha bedt om presisering fra forslagstiller har det kommet frem at det er metoden robotassistert NICE på kolons venstre side, sigmoideum og rektum, for fjerning av tumor eller annen sykdom, som ønskes vurdert.
- Dokumentasjonsgrunnlaget ser ut til å være begrenset til pasientserier / intervensjonsstudier uten kontrollgruppe (opptil 60 pasienter) og uten langtidsoppfølging. Alle studiene som er identifisert er fra ett og samme miljø.
- Ikke avdekket om den foreslåtte metoden er tatt i bruk i Norge per i dag, heller ikke om metoden benyttes i pågående kliniske studier.
- Orienterende søk har ikke gitt tilstrekkelig dokumentasjon som understøtter anbefaling om metodevurdering for gjeldende forslag. Mulig å se dette forslaget som en del av bestillingen som er gitt til [ID2022_029](#): *Bestillerforum for nye metoder gir ikke oppdrag om en nasjonal metodevurdering av robotassistert lyskebrokkirurgi. Bestillerforum ber Folkehelseinstituttet og Sykehusinnkjøp HF samarbeide om å utarbeide et notat som skisserer forslag til tilnærminger. Notatet legges frem på et kommende møte i Bestillerforum (21.03.2022).*

Innspill fra kliniker ved Sykehuset Innlandet:

- Innspillet presiserer at NICE metoden ikke er en ny metode til kolonreseksjon, men en ny metode til å anastomosere kolon mot rektum samt preparat ekstraksjon transanalt i stedet for gjennom bukveggen. Derfor begrenset til operasjoner der rektum deles – i praksis sigmoideumreseksjoner, venstresidige hemikolektomier og rektumreseksjoner.

NYE METODER

- Roboten fasiliterer bl.a. inngrepet ved tobakkpung sutur av kolonenden før anastomose, som er lettere å gjøre intrakorporalt med robotassistanse. En variant beskriver dette på både kolon og rektum, hvor man unngår maskin-anastomose over en staplerlinje, som potensielt er en fordel.
- Den etablerte metoden for preparatekstraksjon og anastomose forberedelser er gjennom et lavt tverrsnitt i bukveggen, deling av kolon og montering av ambolt med tobakkpung sutur ekstrakorporalt og man unngår dermed åpne tarm ender inne i bukhulen.
- Det er et ankepunkt med metoden ved malign sykdom og det er at man i en periode under operasjonen vil ha tarm-ender liggende åpne inne i bukhulen. En situasjon man tilstreber å unngå med dagens forståelse av risiko for lokal spredning av cancerceller. Ref. mulig erfaring med TaTME i Norge (ikke avgjort om TaTME resultatene i Norge skyldes operasjonsprinsippet eller den tekniske utførelsen) (se innspill under pkt. 3).
- Vurdere om det finnes pålitelig forskning som tilsier at metoden ikke gir økt risiko for lokal spredning før metoden evt. innføres som standardmetode.
- Komplikasjonshyppighet som forslagstiller antyder med dagens standard mini-invasive metode er ikke helt gjenkjennelig. Sårinfeksjon er f.eks. svært sjelden. Man kan motsatt mistenke økt infeksjonsrate med NICE grunnet eksponering av kolonbakterier i bukhulen ved åpne tarm-ender.
- Ikke kjent med om metoden er i bruk i Norge.
- NICE metoden anbefales kun å anvendes i studiesammenheng – også selv om anvendelse kun på benigne tilstander.

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

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Nord RHF:

Innspill fra fagmiljø: Erfaring med sigmoidreseksjon med robot, siden oppsettet er det samme som ved rectumreseksjon der vi gjør alt med robot. Flere andre sykehus som opererer kolorektalkreft med robot bruker den også på kolon. For eksempel Bodø. Hovedpoenget her er nok ikke robot, men laparoskopisk kirurgi med fjerning av resektatet via resterende tarm og dermed unngå et lavt tverrsnitt for å ta ut preparatet. Disse amerikanske publikasjonene som det vises til må leses nøye, ofte er det en ikke ubetydelig pasientsелеksjon. Innføring av nye robotassisterte inngrep blir tidvis innført ved et sykehus før det bres ut til andre sykehus nasjonalt uten en nasjonal vurdering. Forslag om at Nye metoder kanskje bør diskutere, på generell basis, hvorvidt det bør gis føringer om at innføring av nye robotassisterte inngrep skal forelegges Beslutningsforum, med åpning for at inngrepene kan foregå som del av (randomiserte) studier før godkjenning?

Helse Sør Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø: NICE må anses som utprøvende behandling. Kan ikke se at det foreligger systematisk evidens tilsier andre fordeler enn kosmetisk og muligens liten reduksjon i postoperativ sårinfeksjon knyttet til mindre sår, slik forskjellen også er mellom kikkhull og åpen kirurgi. Det gastrokirurgiske miljø i Norge har vist liten interesse for metoden, som i praksis er mer komplisert for å unngå et nokså lite snitt for uttak av preparat. Alt annet er likt. Det største antallet colonreseksjoner gjøres for coloncancer hvor diagnostikk og metode er nedfelt i handlingsprogram for kreft i tykktarm og endetarm (Helsedirektoratet). Innspillet referer også til en oppsummering fra 2014 – se innspillet vedlagt.

NYE METODER

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø: Hovedandelen pasienter ved St. Olavs hospital er kolorektal cancer hvor denne metoden ikke er aktuell. Siden robotassistert, laparoskopisk colonkirurgi er under oppbygging i Norge vil det i første omgang være viktigst å få erfaring med denne teknikken. Det synes ikke å være formålstjenlig å legge inn ekstra opplæring og trening, bare for å kunne fjerne preparatet via rektum. Metoden bør ikke prioriteres for metodevurdering.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer vil påvirkes. Ser ikke behov for metodevurdering. Svakt kunnskapsgrunnlag, behov for mer forskning?

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret er plassert hos RHF-ene.

Forslag om nasjonal metodevurdering

Viktig informasjon – se på dette først og husk å krysse av!

- Innsendte forslag til nasjonale metodevurderinger vil bli publisert i sin helhet. Har du informasjon du mener ikke kan offentliggjøres, ta kontakt med sekretariatet før innsending.
Forslagsstiller er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet (kryss av): ☒ x
- Forslagsstiller har fylt ut punkt 18 nedenfor: «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av): ☒ x
- Dette skjemaet brukes for å sende inn forslag om metodevurdering på nasjonalt nivå i Nye metoder. Skjemaet gjelder ikke forslag om forskningsprosjekter. En metodevurdering er en type kunnskapsoppsummering, og for at en slik skal kunne utføres, behøves dokumentasjon eksempelvis fra gjennomførte kliniske studier. Manglende dokumentasjonsgrunnlag kan være en av årsakene til at Bestillerforum RHF ikke gir oppdrag om en metodevurdering.
- Hvis forslaget gjelder et medisinsk utstyr, er forlagsstiller kjent med dokumentet [Veiledende kriterier for håndtering av medisinsk utstyr i Nye metoder](#) (link) (kryss av): ☒ x

Opplysninger om forlagsstiller

Navn/kontaktperson	Magdalena Nylund
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	keeperlinnea@gmail.com
Dato for innsending av forslag	18.2.2022

Opplysninger om metoden som foreslås

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

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

The NICE procedure

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert: _

En ny metode for colonreseksjon.

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

Komplikasjoner etter laparoskopi er fortsatt betydelige og har en samfunnsmessig kostnad, som kan bli redusert ved å ta i bruk NICE-metoden. For den enkelte pasient vil det være signifikant å ha mindre smerter, mindre tid på sykehus og kortere rekonvalesens.

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

Colonreseksjon berører et stort antall pasienter. Det være seg fra cancer til diverticulit. Ved planlagt reseksjon finner man et høyt antall komplikasjoner.

Anastomoselekkasje, dyp infeksjon uten lekkasje, blødning, sårruptur og annet. Dette er betydningsfulle komplikasjoner for den enkelte pasient, helsevesenet og samfunnet for øvrig. Å redusere komplikasjoner bør alltid tilstrebes der det er mulig. Denne pasientgruppen er signifikant og utgjør en betydelig post i helsevesenet. Selv om kikkhullskirurgi har bedret statistikken mtp komplikasjoner, er det likevel en lang vei til den er tilfredsstillende.

NICE(natural orifice intracorporeal anastomosis with extraction of specimen) er en metode som har vist svært gode resultater, særlig mtp infeksjoner.

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

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

I dag blir det hovedsaklig benyttet kikkhullskirurgi ved planlagte operasjoner. Ved akutte tilfeller benyttes også åpen kirurgi. Den foreslåtte metoden bør erstatte den nåværende metode for planlagt kirurgi.

6. Forslaget gjelder:	Ja	Nei
En metode som er aktuell for spesialisthelsetjenesten	x	☐
En ny og innovativ metode	x	☐
Et nytt bruksområde, eller en ny indikasjon for en etablert metode	x	☐
En sammenligning mellom flere metoder	x	☐
Er metoden tatt i bruk?	☐	x
Hvis ja – metode er tatt i bruk i klinisk praksis	☐	☐
Hvis ja – metode er tatt i bruk innen forskning/utprøving	☐	☐
Revurdering/utfasing av en metode som er tatt i bruk i klinisk praksis	☐	x

Eventuelle kommentarer til bruken av metoden:

7. Hva omfatter metoden som foreslås (flere kryss mulig)?

Legemiddel x

Medisinsk utstyr som er CE-merket*

*Angi klassifisering og bruksområde:

Medisinsk utstyr som ikke er CE-merket ☐

Prosedyre x

Screening ☐

Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud x

Organisatorisk oppsett av helsetjenesten ☐

Annet (beskriv) ☐

8. Finansieringsansvar Ja Nei

Har spesialisthelsetjenesten et finansieringsansvar for metoden i dag? x ☐

Vil spesialisthelsetjenesten kunne få finansieringsansvar for metoden? x ☐

Eventuelle kommentarer:

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

☐ x

Angi eventuelt hvilke og kommenter eventuelt behov for endringer:

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

☐ x

Angi eventuelt type strålekilde, utstyr og stråleeksponering:

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

Pasienter som må gjennomføre en colonreseksjon.

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

Klinisk effekt	x
Sikkerhet/bivirkninger	x
Kostnader/ressursbruk	x
Kostnadseffektivitet	x
Organisatoriske konsekvenser	☐

Etiske	☐
Juridiske	☐

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Pasienter med coloncancer, perforert colon, divertikellssykdom mm

Forventet effekt

Færre komplikasjoner særlig mtp infeksjon. Mindre nedetid for pasienten. Pasienten kommer seg raskere tilbake til arbeid. Totalt mindre belastning på helsevesenet og samfunnet.

Sikkerhet og bivirkninger

Jamfør American Journal of Surgery April 2019, Volume 217, Issue 4.

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Jamfør Norsk Register for Gastrokirurgi - NoRGast, Årsrapport for 2020.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Denne metoden vil medføre konsekvenser på reoperasjoner, tidsbruk og andre kostnader.

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

American Journal of Surgery April 2019, Volume 217, Issue 4.
Houston Methodist, Dr Eric Haas.
Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons(SAGES).
Natural Orifice Surgery Consortium for Assessment and Research(NOSCAR).

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

The NICE procedure using minimally Invasive Robot.

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

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

Nice-metoden er blitt brukt i USA siden 2019. den ble utviklet av DR. Eric Haas ved Houston Methodist. Haas og hans team har reist rundt i USA og utdannet tusenvis av gastrokirurger i denne metoden. Reoperasjonene er redusert fra 14% til 6%. Pasientene returnerer til arbeidet sitt etter 2-3 uker versus 6-12 uker. Det er en signifikant reduksjon i komplikasjoner og infeksjoner i operasjonsområdet der man tar ut den skadede tarmen er eliminert. Innleggelsestiden er betydelig redusert, fra 5-8 dager til 2-3 dager.

18. Interesser og eventuelle interessekonflikter

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

Forslagsstiller har ingen interesser eller bindinger til hverken DR. Haas, Houston Methodist, gastroteamet for øvrig eller de økonomiske interessene ved NICE prosedyren.

Egnethetsvurdering

1. Status og oppsummering

ID2022_058 Robotassistert kirurgi – indikasjon III

Til bruk ved intrakorporal kolonanastomose med transrektal kolonreseksjon.

1.1 Oppsummering

Forslaget kommer fra en privatperson og er en metode til behandling av sykdom i nedre del av kolon, sigmoideum og rektum (divertikler, sår, benigne og maligne svulster).

Metoden omtales som robotassistert NICE (Natural orifice Intracorporeal Anastomosis with Extraction of specimen) og inngrepet gjennomføres gjennom endetarmsåpningen, uten behov for hjelpesnitt i buken.

Resektatet hentes ut gjennom endetarmsåpningen og tarm-endene sys sammen (anastomeres) inne i buken (intrakorporalt) (1).

Metoden som beskriver intrakorporal anastomose er dermed ikke utelukkende for robotkirurgi, men robotassistanse kan gjøre det teknisk enklere å gjennomføre intrakorporal anastomose. Alternativt gjennomføres kolonreseksjon åpent, laparoskopisk og kan gjøres i kombinasjon med robotassistanse (2).

Metoden NICE er en etablert metode. Etter å ha bedt om presisering fra forslagsstiller har det kommet fram at det er metoden robotassistert NICE på kolons venstre side, sigmoideum og rektum som ønskes vurdert. Det innebærer en robotassistert intrakorporal anastomose av tarmen med en transanal tilgang uten hjelpesnitt gjennom bukveggen. Resektatet blir da hentet ut transanalt.

Dokumentasjonsgrunnlaget ser ut til å være begrenset til pasientserier/intervensjonsstudier uten kontrollgruppe (opptil 60 pasienter) og uten langtidsoppfølging. Alle studiene vi har identifisert er fra ett og samme miljø (3-8).

Populasjon: Pasienter med sykdom i venstre side av kolon, sigmoideum og rektum

Komparator: Reseksjon av sigmoid og rektum og venstresidig kolon

Intervensjon: Kirurgisk transanal reseksjon med intrakorporal anastomose, robotassistert

Utfall: Effekt og sikkerhet, helseøkonomi, organisatoriske konsekvenser.

Forslag til fagekspert:

1.2 Metodetype	1.3 Fagområde	1.4 Tagger/søkeord
Medisinsk utstyr, diagnostikk og tester	Hovedområde: 1: Mage- og tarmsykdommer 2: Kreftsykdommer 3: Velg fagområde	Underområde: Mage- og tarmkreft
		☐ Tilhørende diagnostikk ☐ Genterapi ☐ Medisinsk stråling ☐ Vaksine
1.5 Status for godkjenning	1.6 Finansieringsansvar	1.7 Status for bruk
☐ Markedsføringstillatelse ☐ FDA godkjenning ☐ CE-merking	☐ Specialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd ☐ Kommune ☐ Annet:	☒ Under utvikling ☐ Under innføring ☐ Revurdering
Kommentar:		☐ Brukes i Norge ☐ Brukes i EU/EØS ☐ Ny/endret indikasjon ☒ Ny/endret metode

1.8 Bestillingsanbefaling

1: ☐ Fullstendig metodevurdering

☐ Effekt

☐ Helseøkonomi

☐ Etikk

☐ Sikkerhet

☐ Organisasjon

☐ Jus

3: ☐ Forenklet metodevurdering

A: ☐ Effekt, sikkerhet og helseøkonomi

B: ☐ Effekt og sikkerhet

C: ☐ Helseøkonomi

D: ☐ Kartleggingsoversikt

2: ☐ Hurtig metodevurdering *baseres på dokumentasjonspakke fra produsent*

Kommentar:

Orienterende søk har ikke gitt tilstrekkelig dokumentasjon som understøtter anbefaling om metodevurdering for gjeldende forslag.

Det er mulig å se det aktuelle forslaget som en del av bestillingen utgående fra forslag ID2022_029.

Den bestillingen innebærer et forarbeide av Sykehusinnkjøp og FHI og en leveranse i form av et notat som skal skissere et forslag til tilnærminger, før Bestillerforum for nye metoder kan ta stilling til om det eventuelt skal gis oppdrag på området og hvilken innretning et eventuelt oppdrag skal ha.

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](#).

2. Punktoppsummering

ID2022_058 Robotassistert kirurgi – indikasjon III

Til bruk ved intrakorporal kolonastomose med transrektal kolonreseksjon.

2.1 Om metoden

- NICE er ikke en ny metode i seg selv, men forslaget om å lage en intrakorporal anastomose samt å gjennomføre en ekstraksjon av preparatet transanalt uten et hjelpesnitt gjennom bukveggen - er kjernen i det nye forslaget.
- Metoden innebærer reseksjon av en tumor eller annen sykdom i ve side av kolon, sigmoideum eller rektum (divertikler, adenomer, sår) og er
 - robotassistert,
 - har en transanal tilgang (via endetarmsåpningen) og det etableres en direkte anastomose av tarmen intrakorporalt, uten hjelpesnitt fra buken.

2.2 Om dokumentasjonsgrunnlaget

- Dokumentasjonsgrunnlaget ser ut til å være begrenset til pasientserier/intervensjonsstudier uten kontrollgruppe (opptil 60 pasienter) (3-8). Alle studiene vi har identifisert er fra ett og samme miljø.
- Orienterende søk har ikke gitt funn av systematiske oversikter, metodevurderinger eller metodevarslinger nasjonalt eller internasjonalt på kombinasjonen av intrakorporal anastomose og robotassistert NICE.
- Orienterende søk har ikke gitt dokumentasjon som omhandler langtidsoppfølging og overlevelse i kreftbehandling etter behandling med robotassistert NICE kirurgi og intrakorporal anastomose

2.3 Om bestillingsanbefaling

- Dokumentasjonsgrunnlaget ser ut til å være begrenset i forhold til å gjennomføre en metodevurdering. Det er mulig å se det aktuelle forslaget som en del av bestillingen utgående fra forslag ID2022_029, se kommentar under punkt 1.8.

3. Beskrivelse av metoden

ID2022_058 Robotassistert kirurgi – indikasjon III

Til bruk ved intrakorporal kolonanastomose med transrektal kolonreseksjon.

Generisk navn	Robotassistert NICE
Produktnavn	
Produsenter	Da Vinci, Robotic XI, ColubrisMX ELS System m. fl.
3.1 Beskrivelse av metoden	
Status og prinsipp for metode	Forslagstiller fremstiller metoden robotassistert NICE (9) (natural orifice intracorporeal anastomosis with extraction of specimen) med henvisning til arbeidet utført av Dr. Haas et al. ved Houston Methodist Hospital, USA (1). Denne metoden beskriver robotassistert reseksjon av en lesjon i nedre del av tarmen gjennom en naturlig kroppsåpning (endetarmsåpningen), og dertil en direkte intrakorporal anastomose av kolon mot rektum. Preparatet ekstraheres gjennom den naturlige kroppsåpningen som endetarmsåpningen utgjør (transanalt). I og med at resektatet skal fjernes gjennom endetarmsåpningen, er metoden begrenset til operasjoner på kolons venstre side (nedadgående kolon), sigmoideum-reseksjoner, og rektumreseksjoner. NICE er ikke en ny metode i seg selv, men forslaget om å lage en anastomose mellom kolon mot rektum samt å gjennomføre en ekstraksjon av preparatet transanalt i stedet for gjennom bukveggen er kjernen i forslaget. Metoden som beskriver intrakorporal anastomose er dermed ikke utelukkende for robotkirurgi, men robotassistanse kan gjøre det teknisk enklere å gjennomføre intrakorporal anastomose. Orienterende søk har ikke avdekket om den foreslåtte metoden er tatt i bruk ved norske helseinstitusjoner per i dag, heller ikke om metoden benyttes i pågående kliniske studier i Norge.
Potensiell nytte	Haas og hans team viser til en reduksjon i reoperasjoner fra 14 % til 6 % og rask rekonvalesenstid (3-8). Forslagstiller skriver at metoden vil totalt gi mindre belastning på helsevesenet og samfunnet (9).
Sikkerhetsaspekter og risikoforhold	Siste publikasjon fra utvikler miljøet viser til en behandlingsserie av 20 pasienter hvor det er gjennomført en "Robotic NICE Procedure Using Handsewn Technique" og publiseres nå i mai 2022 (5). De konkluderer med at metoden er en teknisk suksess og at det ikke er behov for et transabdominalt hjelpesnitt ved bruk av robot. Behandlingsutfall og oppfølging etter kreftsykdom er ikke omtalt i denne artikkelen. Ved kreftsykdom tilstreber man ved etablerte metoder intraoperativt å forhindre spredning av kreftceller til bukhalen. Orienterende søk har ikke avdekket dokumentasjon som omhandler totaloverlevelse etter Robotassistert NICE-kirurgi ved kreftsykdom.

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag	Forslagstiller foreslår metoden brukt i behandling av pasienter med benigne tilstander (perforert kolon, divertikkel-sykdom mm.) og kreftsykdom i nedre del av tykktarmen.
Dagens behandling	Fjerning av nedre del av tykktarmen Ved fjerning av nedre del av tykktarmen ligger pasienten i ryggleie på operasjonsbordet. Det legges vanligvis et midtlinjesnitt eller mindre hjelpesnitt. Blodkarene lokaliseres ved avgangen fra nedre tarmfoldarterie (krøsarterie) og deles. Nedadgående tykktarm deles på begge sider av svulsten og vevsdelen tas ut. Ved kreftsykdom tilstrebes det intraoperativt å forhindre spredning av kreftceller til bukhulen. Det lages en skjõt mellom nedadgående tykktarm og øvre endetarm. Det legges eventuelt inn et dren gjennom bukveggen for å fjerne eventuelt blodsiv i bukhulen (2). Det er ikke laget en oversikt over omfanget av robotassistert koloninngrep i Norge de siste årene. I følge innspill fra klinisk fagmiljø virker ikke robotassistert NICE benyttes som metode i norske helseinstitusjoner per i dag, og det er usikkert om metoden benyttes i pågående kliniske
Kommentar fra SLV ved Companion Diagnostics	

3.2 Referanser

[

4. Dokumentasjonsgrunnlag

ID2022_058 Robotassistert kirurgi – indikasjon III

Til bruk ved intrakorporal kolonanastomose med transrektal kolonreseksjon.

4.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Orienterende søk har ikke inkludert søk etter dokumentasjon på NICE alene, kun i kombinasjon med robotkirurgi. Dokumentasjonsgrunnlaget ser ut til å være begrenset til pasientserier/intervensjonsstudier uten kontrollgruppe (opptil 60 pasienter) og uten langtidsoppfølging. Alle studiene vi har identifisert er fra ett og samme miljø (3-8). Utover dette har orienterende søk ikke avdekket RCT'er på innmeldte metodeforslag, og heller ikke metodevarsler, metodevurderinger eller oppsummerende forskningsartikler.

Derimot er det funnet 3 pågående kliniske studier på utstyr fra 2 ulike produsenter av utstyr (se nedenfor [NCT03700593](#), [NCT05321134](#), [NCT04192565](#))

4.2 Pågående kliniske studier

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer	Tidsperspektiv resultater
-en klinisk studie på med 13 kvinner og 13 menn	med utstyr fra da Vinci	en observasjonsstudie	Transrektal reseksjon av tumores. Teknikken demonstreres.	NCT03700593 F/N-R19-3864L	Publisert del-data i 2021(10)
- under rekruttering med	med robot utstyr fra da Vinci		Transrektal reseksjon av tumores	NCT05321134 3637342	Ingen videre informasjon
- uten videre informasjon	med utstyr fra ColubrisMX ELS System		Transrektal reseksjon av tumores	NCT04192565 CMX-CSP-CS002	Ingen videre informasjon

4.3 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Ingen relevante identifisert
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Ingen relevante identifisert
Metodevarsel	- Ingen relevante identifisert
Publikasjoner ved revurdering	

4.5 Referanser

5. Versjonslogg

ID2022_058 Robotassistert kirurgi – indikasjon III

Til bruk ved intrakorporal kolonanastomose med transrektal kolonreseksjon.

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
Klikk eller trykk for å skrive inn en dato.	Laget metodevarsel
Klikk eller trykk for å skrive inn en dato.	
Klikk eller trykk for å skrive inn en dato.	[Skrive hva som er gjort nytt]

Beskrivelse: Kan skrive inn dato for hver endring i dokumentet.

Referanser:

1. McCallum K. The Robotic NICE Procedure: A Completely Minimally Invasive Approach to Colon Resection for Diverticulitis [lest 24.04.2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.houstonmethodist.org/leading-medicine-blog/articles/2021/aug/robotic-nice-procedure-completely-minimally-invasive-approach-to-colon-resection-for-diverticulitis/>
2. Kirurgisk fjerning av tykktarm Onkolex: Institutt for kreftgenetikk og informatikk [lest 28.04.2022]. Tilgjengelig fra: <https://kreftlex.no/Tykk-tarm-og-endetarmskreft/ProsedyreFolder/BEHANDLING/Operasjoner/Tykk-tarm-Kolonreseksjon?lg=ks&containsFaq=False&CancerType=Tykk-tarm>
3. Haas EM, de Paula TR, Luna-Saracho R, LeFave JJ. Robotic Total Intracorporeal Completion Proctectomy With Restorative IPAA: The NICE Approach. Dis Colon Rectum 2020;63(11):e550-e1.
4. Haas EM, de Paula TR, Luna-Saracho R, Smith MS, LeFave JJ. Robotic natural-orifice IntraCorporeal anastomosis with Extraction (NICE procedure) for complicated diverticulitis. Surg Endosc 2021;35(6):3205-13.
5. Haas EM, Luna-Saracho R, Rodriguez-Silva JA, Ortiz De Elguea-Lizarraga JI, LeFave JP. Robotic NICE Procedure Using Handsewn Technique. Dis Colon Rectum 2022;65(5):e324-e7.
6. Haas EM, Ortiz De Elguea-Lizarraga JI, Luna-Saracho R, Secchi Del Rio R, LeFave JP. Robotic NICE Procedure With Natural Orifice-Assisted Small-Bowel Resection and Anastomosis for Complicated Diverticulitis with Enterocolic Fistula. Dis Colon Rectum 2022;65(1):e18-e20.
7. Minjares RO, Dimas BA, Ghabra S, LeFave JJ, Haas EM. Surgical resection for diverticulitis using robotic natural orifice intracorporeal anastomosis and transrectal extraction approach: the NICE procedure. J Robot Surg 2020;14(3):517-23.
8. Minjares-Granillo RO, Dimas BA, LeFave JJ, Haas EM. Robotic left-sided colorectal resection with natural orifice IntraCorporeal anastomosis with extraction of specimen: The NICE procedure. A pilot study of consecutive cases. Am J Surg 2019;217(4):670-6.
9. ID2022-058 Robotassistert kirurgi forslag III: Nye metoder [lest]. Tilgjengelig fra: [https://nyemetoder.no/Documents/Forslag/ID2022_058%20Robottaasistert%20Colonreseksjon%20\(forslag\).pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Forslag/ID2022_058%20Robottaasistert%20Colonreseksjon%20(forslag).pdf)
10. Marks JH, Kunkel E, Salem JF, Martin C, Anderson B, Agarwal S. First clinical experience with single-port robotic transanal minimally invasive surgery (SP rTAMIS) for benign rectal neoplasms. Tech Coloproctol 2021;25(1):117-24.

Nye metoder: Innspill til metoder (forslag/metodevarsler/oppdrag)

Alle har anledning til å komme med tilleggsopplysninger til en metode som er foreslått for nasjonal metodevurdering. Det er ønskelig at innspill kommer inn så tidlig som mulig i prosessen, fortrinnsvis før behandling i Bestillerforum RHF.

Bruk dette skjemaet for å gi innspill til forslag, metodevarsler og oppdrag. På nyemetoder.no vil nye forslag/metodevarsler ha statusen «Forslag mottatt/åpent for innspill» før behandling i Bestillerforum RHF. Utfylt skjema sendes nyemetoder@helse-sorost.no.

NB: Punkt 1-3 og 11 fylles ut av alle. Punkt 4-9 fylles ut avhengig av rolle og kjennskap til metoden.

Jeg er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet på nyemetoder.no (kryss av): ☒

Har du informasjon du mener ikke kan offentliggjøres, ta kontakt med sekretariatet før innsending.

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

1.Hvilken metode gjelder innspillet?	
Metodens ID nummer*:	ID2022_058
Metodens tittel:	Bruk av robot til å assistere kirurgen ved intrakorporal kolonastomose med transrektal kolonreseksjon.

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

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Navn	Jan Lambrecht
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Sykehuset Innlandet
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	jan.lambrecht@sykehuset-innlandet.no

3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)
Forslagsstiller anfører at «NICE» er en ny metode til kolonreseksjon. Det er ikke tilfellet. NICE er en ny metode til å anastomosere kolon mot rektum samt preparat ekstraksjon transanalt i stedet for gjennom bukveggen. Metoden er derfor begrenset til operasjoner hvor rektum deles – i praksis sigmoideumreseksjoner, venstresidige hemikolektomier og rektumreseksjoner. Selve reseksjonen av kolon og øvre rektum gjøres miniinvasivt på vanlig måte. Man får inntrykk av at forlagsstiller ikke forstår disse forhold. Der hvor roboten bl.a. fasiliteter inngrepet er ved tobakkepung sutur av kolon-enden før anastomose, som er lettere å gjøre intrakorporalt med robot assistanse. En variant beskriver dette på både kolon og rektum, hvor man unngår en maskin-anastomose over en staplerlinje – som potensielt er en fordel.

Den etablerte metode for preparatekstraksjon og anastomose-forberedelse er gjennom et lavt tverrsnitt i bukveggen, deling av kolon og montering av ambolt med tobakkpung sutur ekstrakorporalt – og man unngår dermed åpne tarm-ender inne i bukhulen.

Ved malign sykdom er det et ankepunkt med metoden. Innspiller har erfaring med TaTME i Norge, leverte data til den Norske Audit og bidro til tolkning. Selv om vi på vårt lokale senter ikke fikk negativt avvikende resultater var de samlede Norske data avvikende. En forklaringsmodell er instrumentering gjennom og åpning av tarmlumen som kan medføre utsæd av løse kreftceller – en annen mulig forklaring er teknisk svikt ved utførelse av metoden. Grunnen til det er relevant er analogien med instrumentering i en åpen tarmkanal, som er nødvendig ved NICE metoden for introduksjon av ambolt til anastomose-instrument – samt at man i en periode under operasjonen vil ha tarmender liggende åpne inne i bukhulen. Det er en situasjon vi tilstreber å unngå med dagens forståelse av risiko for lokal spredning av cancerceller.

Det er altså noen potensielle ulemper ved å anvende metoden ved kreftoperasjon. Dersom åpne tarmender inne i bukhulen og intraluminal instrumentering til bukhulen har betydning for spredningsrisiko er det uheldig å anvende NICE ved kreftoperasjoner og når Nye Metoder vurderer forslaget bør dette overveies. Man bør vurdere om det finnes pålitelig forskning som tilsier at metoden ikke gir økt risiko for lokal spredning før metoden innføres som en standardmetode.

Det er også forhold som taler imot risiko. Som eksempel var vi nøye med å skylle distale tarm med en såkalt dobbelt-stapling teknikk i den åpne æra for rektumreseksjon. Langt de fleste sentre har forlatt denne ekstra sikring mot å «fange» løse cancerceller i anastomosen med risiko for implantasjonsmetastase og bruker ikke lenger dobbelt-stapling og tarmskylling. Endringen var innført av praktiske, tekniske årsaker og uten evidens. Det er imidlertid ingen registerdata som tyder på økt insidens av lokale residiver selv om man har forlatt dobbelt-stapling teknikken. På samme måte er det ikke avgjort om TaTME resultatene i Norge skyldes operasjonsprinsippet eller den tekniske utførelse.

Forslagsstiller synes også å ha store forventninger til NICE metodens fordeler. Den komplikasjonshyppighet som forslagsstiller antyder med dagens standard mini-invasive metode er ikke helt gjenkjennelig. Sårinfeksjon er f. eks. svært sjelden. Man kan motsatt mistenke økt infeksjonsrate med NICE grunnet ekponering av colonbakterier i bukhulen ved åpne tarmender.

Nærmere informasjon om metoden og innspill til PICO*

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

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

Er metoden i bruk utenom kliniske studier i dag: Nei – ikke meg bekjent i Norge, heller ikke i studiesammenheng.

Fra hvilket tidspunkt har den vært i bruk:

Hvor er eventuelt metoden i bruk:

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

Beskriv kortfattet:

P: Benign tarmpatologi

I: Venstresidige tarmreseksjoner

C: Standard vs. NICE

O: Komplikasjoner, rekonvalescens

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

Beskriv kortfattet: Standard mini-invasiv reseksjon. Viser til Norgast for komplikasjonsoversikt.

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

Hva kan oppfattes som en fordel for pasienter og brukere med denne metoden sammenlignet med aktuelle alternativer? Hvilke endepunkter/resultater av behandlingen er det aktuelt å måle? Beskriv kortfattet:

Unngå Phannenstiell snitt (som har lav risiko for infeksjon og brokk, <2%).

8. Spesielt for medisinsk utstyr (besvares av leverandør): CE-merking

Foreligger det CE-merking for bruksområdet som beskrives i metoden? I så fall angi type og tidspunkt:

NICE er lettere å utføre med robotassistert kirurgi. Metoden er ikke «robotkirurgi».

9. Spesielt for legemidler (besvares av leverandør): Markedsføringstillatelse (MT)

Har legemiddelet MT for indikasjonen som omfattes av metoden? Angi i så fall tidspunkt eller ventet tidspunkt for MT: -

10. Andre kommentarer

Nice metoden anbefales kun å anvendes i studiesammenheng – også selv om anvendelse kun på benigne tilstander.

11. Interesser og eventuelle interessekonflikter

Beskriv dine relasjoner eller aktiviteter som kan påvirke, påvirkes av eller oppfattes av andre

å ha betydning for den videre håndteringen av metoden som det gis innspill på (for eksempel: økonomiske interesser i saken, oppdrag eller andre bindinger).

Beskriv kortfattet:

Ingen bindinger, oppdrag eller økonomiske interesser.

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode: Forslag: ID2022_058 Robotassistert intrakorporal kolonanastomose med transrektal kolonreseksjon.	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	«Vi gjør av og til sigmoidreseksjon med robot, siden oppsette er det samme som ved rectumreseksjon der vi gjør alt med robot. Vi har vært tilbakeholdne med å utvide indikasjonen av opplæringshensyn, siden vi må lære opp våre LISer i laparoskopisk kolonkirurgi først og fremst. Men vi har gjort noen høyresidige med robot, så ja. Flere andre sykehus som opererer kolorektalkreft med robot bruker den også på kolon. For eksempel Bodø. Hovedpoenget her er nok ikke robot, men laparoskopisk kirurgi med fjerning av resektatet via resterende tarm og dermed unngå et lavt tverrsnitt for å ta ut preparatet. Disse amerikanske publikasjonene som det vises til må leses nøye, ofte er det en ikke ubetydelig pasientseleksjon. Videre vet jeg ikke om de sammenligner denne metoden med åpen eller laparoskopisk kirurgi. Men det er vel bare å sette forumet i gang!
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	

Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	Innføringen av nye robotassisterte inngrep har i liten grad vært forelagt Beslutningsforum, men blir tidvis innført av ved ett sykehus før det bres ut til andre sykehus nasjonalt uten en nasjonal vurdering. Kanskje Nye metoder skulle diskutere på generell basis hvorvidt det bør gis føringer om at innføring av nye robotassisterte inngrep skal forelegges Beslutningsforum, med åpning for at inngrepene kan foregå som del av (randomiserte) studier før godkjenning?
---	---

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

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
UNN		Haakon Lindekleiv, fagsjef

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode: ID2022_058: NICE (natural orifice intracorporeal anastomosis with extraction of specimen)	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	Det største antallet colonreseksjoner gjøres for coloncancer hvor diagnostikk og metode er nedfelt i Kreft i tykktarm og endetarm – handlingsprogram - Helsedirektoratet . NICE er en form for laparoskopisk kirurgi og en videreutvikling (?) av NOSE (Natural Orifice Specimen Extraction). Jeg fant en oppsummering fra 2014 Laparoscopic natural orifice specimen extraction-colectomy: A systematic review - PMC (nih.gov) , men har ikke gjort noe systematisk søk
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	NICE (natural orifice intracorporeal anastomosis with extraction of specimen) må anses som utprøvende behandling som innebærer at preparatet (hele/deler av tykktarm) kan fjernes gjennom en naturlig kroppsåpning, oftest endetarmen. Jeg kan ikke se at det foreligger systematisk evidens som tilsier andre fordeler enn kosmetisk og muligens liten reduksjon i postoperativ sårinfeksjon knyttet til mindre sår, slik forskjellen også er mellom kikkhull og åpen kirurgi. Det gastrokirurgiske miljø i Norge har vist liten interesse for metoden, som i praksis er mer komplisert for å unngå et nokså lite snitt for uttak av preparat. Alt annet er likt.
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	

Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	Komplikasjoner etter gastrokirurgi følges av et nasjonalt kvalitetsregister: NorGast
--	--

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

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
Oslo universitetssykehus	Klinikk for kirurgi, inflammasjonsmedisin og transplantasjon	Morten Tandberg Eriksen klinikkleder spes. gen. & gastrokir., PhD

Innspill til Nye metoder

Nye metoder samler innspill fra fagmiljøer i RHF-ene for å hjelpe Bestillerforum RHF med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på. Innspillene blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum RHF som også blir publisert på nyemetoder.no.

Det er behov for korte og konsise innspill fra fagpersoner med vekt på følgende spørsmål:

Metode ID2022_058 Robotassistert intrakorporal kolonanastomose med transrektal kolonreseksjon.	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	
Er det klinisk behov for metoden?	Hovedandelen pasienter ved St.Olavs hospital er kolorektal cancer hvor denne metoden ikke er aktuell.
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Vi har ikke noen erfaring med NOTES ved St.Olavs hospital
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Nei
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Siden robotassistert, laparoskopisk colonkirurgi er under oppbygging i Norge vil det i første omgang være viktigst å få erfaring med denne teknikken. Det synes ikke å være formålstjenlig å legge inn ekstra opplæring og trening, bare for å kunne fjerne preparatet via rektum.
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	
Generell tilbakemelding fra kliniker	

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Torbjørn Dahl	Kst. klinikkleder	Kirurgisk klinikk, St.Olavs hospital

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

Det anbefales ikke å gjennomføre en metodevurdering

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2022_058

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, metode er utenfor scope for handlingsprogrammet

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☒

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

Svakt kunnskapsgrunnlag, behov for mere forskning?

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

Navn:

E-post:

Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden.....(dato)..... NEI ☐

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

Ny metode innen kirurgi

Saksnummer 093-22 Oppsummering fra sekretariatet

ID2022_059 Bardoksolonmetyl til behandling av kronisk nyresykdom ved Alports syndrom (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Nytt virkestoff.
- Foreløpig ikke MT i Norge, EU eller USA, men er under vurdering hos EMA. Søknad har foreløpig blitt avslått av US Food and Drug Administration (FDA) Tilkjent orphan drug designation.
- Legemiddelform: Kapsel
- Alports syndrom (også kalt arvelig nefritt) karakteriseres a nyresykdom, hørselstap og av og til synspåvirkning, som utvikler seg over tid.
- Bardoksolonmetyl aktiverer transkripsjonsfaktoren NrF2 (nukleær faktor, erytroid 2-lignende 2), som aktiverer molekulære signalveier som motvirker inflammasjon. Det antas også å blokkere produksjon av et protein som kalles NF-kB, som er involvert i inflammasjonsprosesser.
- Anslår at rundt 1 000 pasienter har Alports syndrom i Norge. I 2016 var det registrert 41 pasienter i Norge med Alports syndrom som var under behandling for nyresykdom.
- Identifisert en fase II/III-studie som er avsluttet og en åpen fase III-studie, uten kontrollgruppe, hvor rekruttering pågår som estimeres avsluttet i 2025.
- Legemiddelverket foreslår en hurtig metodevurdering.

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

Innspill 1 av 2 fra fagmiljø:

- Dagens behandling: Etablert behandling er RAAS blokkade og nyreerstattende behandling.
- Plass i norsk klinisk praksis: Vil være klinisk behov ved dokumentert effekt med forlenget tid til behov for nyreerstattende behandling. Vil komme i tillegg til dagens behandling.
- Pasientpopulasjonen i Norge: Avgrenset til pasienter med X-bunden og autosomalt recessiv arvegang, og ikke bruk ved hjertesvikt.
- Refererer til artikkelen "Should We Increase GFR with Bardoxolone in Alport Syndrome?" fra American Society of Nephrology som nyttig.

Innspill 2 av 2 fra fagmiljø:

- Dagens behandling: Består i all hovedsak i tidlig start av RAAS hemmere, medikamentell behandling av følgetilstander ved progredierende nyresvikt, utredning/gjennomføring av transplantasjon og genetisk veiledning
- Plass i norsk klinisk praksis: Det er så langt ikke publisert data som kan si noe om effekt. I følge clinicaltrials.gov ble studiet som det refereres til avsluttet 20.10.20 uten at data er publisert. Ved overbevisende effekt av aktuelle behandlingsprinsipp vil det være et alternativ som med all sannsynlighet vil bli brukt for å bremse utviklingen av nyresvikt ved Alport. Nåværende behandling vil bli brukt på samme indikasjon som i dag.
- Pasientpopulasjonen i Norge: I Norsk Nyreregister er det total registrert 54 pasienter med aktuelle diagnose. Det er pasienter som er i CKD stadium V eller etablerte i nyreerstattende behandling med dialyse eller transplantasjon.

NYE METODER

Helse Nord RHF: Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF: Innspill: Ingen.

Helse Midt Norge RHF: Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Påvirker på nåværende tidspunkt ingen nasjonale faglige retningslinjer/handlingsprogrammer.

Finansieringsdivisjonen: Nytt legemiddel mot sjelden sykdom. Finansierings ansvaret hos RHF-ene fra 01.05.2022.

Metodevarsel for legemiddel

1. Status og oppsummering

Bardoksolonmetyl til behandling av kronisk nyresykdom ved Alports syndrom

1.1 Oppsummering*

Metoden omfatter et nytt virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos Det europeiske legemiddelkontoret (EMA). Søknad har foreløpig blitt avslått av US Food and Drug Administration (FDA) (1). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (2).

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: L04AX

Virkestoffnavn:
bardoksolonmetyl

Handelsnavn: -

Legemiddelform: kapsel,
hard

MT-søker/innehaver: Reata
Ireland Limited (2)

1.3 Metodetype

- ☒ Legemiddel
☐ Annet:

1.4 Tag (merknad)

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

1.5 Finansieringsansvar

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

1.6 Fagområde

Sykdommer i nyrer, urinveier
og kjønnsorganer

1.7 Bestillingsanbefaling

Metodevurderinger

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

Kommentar:

1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

Kommentar:

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

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Alports syndrom (også kalt arvelig nefritt) karakteriseres av nyresykdom, hørselstap og av og til synspåvirkning, som utvikler seg over tid. Første symptom kan være blod i urinen eller hørselsproblemer. I mange tilfeller utvikler nyresykdommen seg til alvorlig nyresvikt som må behandles med dialyse og eventuelt nyretransplantasjon. Alports syndrom skyldes ulike mutasjoner i gener som koder for kollagen IV, som inngår i bindevevsfibre og bygger opp basalmembraner i kroppen. Ved Alports syndrom er det basalmembranen i nyrenøstene (glomeruli), samt rørsystemet (nyretubuli) i nyrene og cellene i ørets sneglehus som blir skadet. Feilen i proteinet kan også påvirke øyets linse og netthinne. I rundt 80 % av tilfellene er mutasjonen på X-kromosomet (kjønnsbundet), og kvinner får mildere og senere symptomer enn menn. 10-15 % av de kjønnsbundne tilfellene er forårsaket av en nyoppstått genfeil og er ikke arvet (3).

Det anslås at 2 av 10 000 personer i Europa har Alports syndrom, som tilsier rundt 1 000 pasienter i Norge (4). I 2016 var det registrert 41 pasienter i Norge med Alports syndrom som var under behandling for nyresykdom (3).

Dagens behandling

Både barn og voksne med Alport syndrom trenger tett oppfølging, spesielt med tanke på nyrefunksjon og hørsel. Når nyrene ikke lenger klarer å opprettholde sine funksjoner, er dialysebehandling eller nyretransplantasjon eneste behandlingsalternativ. Dersom en slektning skal gi fra seg en frisk nyre, er det viktig å utelukke at slektningen ikke har Alports syndrom. Det finnes ikke spesifikke legemidler mot Alports syndrom, men blodtrykksregulerende legemidler kan i noen tilfeller bremse utviklingen (3). Renin-angiotensin (RAS) blokkade, med enten angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hemmer eller angiotensinreseptorblokker anbefales (5).

Virkningsmekanisme

Bardoksolonmetyl aktiviserer transkripsjonsfaktoren NrF2 (nukleær faktor, erytroid 2-lignende 2), som aktiviserer molekylære signalveier som motvirker inflammasjon ved å normalisere mitokondriefunksjon, redusere oksidativt stress og hemme proinflammatoriske signaler. Det antas også å blokkere produksjon av et protein som kalles NF-κB, som er involvert i inflammasjonsprosesser (4).

Tidligere godkjent indikasjon

Ingen

Mulig indikasjon

Behandling av kronisk nyresykdom ved Alports syndrom (1).

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

- ☐ Metoden **vil medføre** bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis)
 - ☒ Metoden **vil ikke medføre** bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis)
 - ☐ Det er på nåværende tidspunkt **uavklart** om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode
- Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Populasjon (n = antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter (12-60 år) med Alports syndrom med estimert Glomerulær filtrasjons rate (eGFR) 30 - 90 ml/min/1.73 m ² (n = 187)	Bardoksolonmetyl	Placebo (kun i fase III-delen)	Primært: økning i eGFR fra baseline til uke 12 (fase II-delen) eller 48 (fase III-delen) Sekundære: økning i eGFR fra baseline i uke 52 etter 4 uker med behandlingsavbrudd, sikkerhet	NCT03019185 CARDINAL Fase II/III Fase II-del: åpen Fase III-del: dobbeltblindet, randomisert, placebokontrollert	Avsluttet
Pasienter (≥ 12 år) med kronisk nyresykdom og Alports syndrom eller dominant polycystisk nyresykdom (estimert n = 480)	Bardoksolonmetyl	Ingen	Primært: sikkerhet (hyppighet av bivirkninger og alvorlige bivirkninger)	NCT03749447 EAGLE Fase III Åpen studie	Rekruttering pågår Estimert avsluttet i 2025

3.2 Metodevurderinger og –varsel

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

4. Referanser

1. Bardoxolone methyl. Specialist Pharmacy Service, NHS. Lest 11.03.2022. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/bardoxolone-methyl/>
2. European Medicines Agency. Agenda for CHMP-møte februar 2022. Tilgjengelig fra: [Draft CHMP Agenda 21-24 February 2022 \(europa.eu\)](#)
3. Helse Norge. Alport syndrom. Lest 14.03.2022. Tilgjengelig fra: [Alports syndrom - helsenorge.no](#)
4. European Medicines Agency. Orphan designation bardoxolone metyl. 2018. Tilgjengelig fra: [Public summary of opinion on orphan designation Bardoxolone methyl for the treatment of Alport syndrome \(europa.eu\)](#)
5. UpToDate. Alport syndrome. Lest 14.03.2022. Tilgjengelig fra: [Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of Alport syndrome \(hereditary nephritis\) - UpToDate.](#)
6. Pedrosa AL, Bitencourt L, Paranhos RM, Leitão CA, Ferreira GC, Simões E Silva AC. Alport Syndrome: [A Comprehensive Review on Genetics, Pathophysiology, Histology, Clinical and Therapeutic Perspectives](#). Curr Med Chem. 2021;28(27):5602-5624.

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
24.04.2022	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden
*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no . Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.	

Innspill til Nye metoder

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

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

ID2022_059 Bardoksolonmetyl til behandling av kronisk nyresykdom ved Alports syndrom	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	Etablert behandling er RAAS blokkade og nyreerstattende behandling.
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	Vil være klinisk behov ved dokumentert effekt med forlenget tid til behov for nyreerstattende behandling. Vil komme i tillegg til dagens behandling.
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Avgenset til pasienter med X-bunden og autosomalt recessiv arvegang, og ikke bruk ved hjertesvikt.
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	Nyttig artikkel: Should We Increase GFR with Bardoxolone in Alport Syndrome? American Society of Nephrology (asnjournal.org)  Should we increase GFR with Bardoxolone

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

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
Haukeland Universitetssykehus	Medisin	Per Olav Rui og Rannveig Skrunes

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode: ID2022_059 Bardoksolonmetyl til behandling av kronisk nyresykdom ved Alports syndrom	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	Dagens behandling består i all hovedsak i tidlig start av RAAS hemmere, medikamentell behandling av følgetilstander ved progredierende nyresvikt, utredning/gjennomføring av transplantasjon og genetisk veiledning.
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	Bardoksolonmetyl er slik jeg forstår det, et medikament som reduserer inflammasjon gjennom flere mekanismer og har potensiale for å bremse utviklingen av nyresvikt ved flere tilstander inkl Alport. Det er så langt ikke publisert data som kan si noe om effekt. I flg clinicaltrials.gov ble studiet som det refereres til avsluttet 20.10.20 uten at data er publisert. Ved overbevisende effekt av aktuelle behandlingsprinsipper vil det være et alternativ som med all sannsynlighet vil bli brukt for å bremse utviklingen av nyresvikt ved Alport. Nåværende behandling vil bli brukt på samme indikasjon som i dag.
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	I Norsk Nyreregister (per meddelelse) er det total registrert 54 pasienter med aktuelle diagnose. Det er pasienter som er i CKD stadium V eller etablerte i nyreerstattende behandling med dialyse eller transplantasjon. I Stavanger har vi 14 pasienter registrert med aktuelle diagnose ved vår nyrepol. Nedslagsfelt ca 275 000 pasienter.
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	Nei

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

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
Stavanger universitetssjukehus	Med avd, nyreseksjonen	Lasse G Gøransson, seksjonsoverlege/prof II UiB

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2022_059

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjeseekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:

E-post:

Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.5.2022 NEI ☐

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

Nytt virkestoff ved sjelden sykdom

Saksnummer 094-22 Oppsummering fra sekretariatet

ID2022_060 Maraliksibat til behandling av kolestatisk leversykdom hos personer fra 1 år med Alagilles syndrom (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Indikasjonsutvidelse. (Engelsk staving «Maralixibat»)
- Foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er godkjent i USA under preparatnavnet Livmarli. Metoden er under vurdering hos EMA. Metoden er tilkjent orphan drug designation.
- Legemiddelform: Kapsel
- Alagilles syndrom er en sjelden, medfødt sykdom som hovedsakelig rammer lever, hjerte, øyne, ansiktet og skjelettet. I de fleste tilfellene skyldes sykdommen en genfeil. Alvorlighetsgraden varierer mye.
- Maraliksibat blokkerer en transportør i tynntarmen som fører gallesyre tilbake til leveren for gjenbruk. Ved å blokkere denne transportøren vil mer gallesyre skilles ut i avføring, slik at mengder gallesyrer i blodet og dermed kløen reduseres.
- I Norge fødes 1-2 personer med diagnosen hvert år. Det antas at det var ca. 70 personer med Alagilles syndrom i Norge i 2017. Uklart hvor mange som vil være aktuelle for metoden.
- Identifisert fem fase II-studier som er avsluttet og som det foreligge resultater fra.
- Legemiddelverket foreslår en forenklet metodevurdering.

Kommentar fra sekretariatet:

-Det er gitt oppdrag i Nye metoder om en forenklet metodevurdering (løp D) for en metode med samme virkestoff (ID2021_082).

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

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø:

- Dagens behandling-alternativ: Det foreligger ikke dokumentert behandling for kløe ved cholestase ved Alagille syndrom. Komparator må da være placebo eller antihistaminer.

- Plass i norsk klinisk praksis: Leverkløe er begrensende på livskvalitet, og kan være en indikasjon for levertransplantasjon med påfølgende sykelighet. Da det ikke er etablert medisinsk behandling for kolestatisk kløe, vil det være behov for metoden for de få pasienter dette gjelder. Fettmalabsorpsjon / leversvikt som også rammer disse pasienten kan jeg ikke se at Maraliksibat vil virke på.

-Pasientpopulasjonen i Norge: Det er svært få pasienter med Alagille syndrom.

Helse Nord RHF: Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF: Innspill: Ingen.

Helse Midt Norge RHF: Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Påvirker på nåværende tidspunkt ingen nasjonale faglige retningslinjer/handlingsprogrammer.

Finansieringsdivisjonen: Nytt legemiddel mot sjelden sykdom. Finansieringsansvaret hos RHF-ene siden 01.06.2021.

Metodevarsel for legemiddel

1. Status og oppsummering

Maraliksibat til behandling av kolestatisk leversykdom hos personer fra 1 år med Alagilles syndrom

1.1 Oppsummering*

Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er godkjent i USA under preparatnavnet Livmarli. Metoden er under vurdering hos Det europeiske legemiddelkontoret (EMA). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (1,2).

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: A05AX04
Virkestoffnavn: Maraliksibat
Handelsnavn: -
Legemiddelform: Mikstur, oppløsning
MT-søker/innehaver: Mirum Pharmaceuticals International B.V. (2)

1.3 Metodetype

- ☒ Legemiddel
☐ Annet

1.4 Tag (merknad)

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

1.5 Finansieringsansvar

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

1.6 Fagområde

Mage- og tarmsykdommer

1.7 Bestillingsanbefaling

Metodevurderinger

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

Kommentar:

1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

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

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Alagilles syndrom er en sjelden, medfødt sykdom som hovedsakelig rammer lever, hjerte, øyne, ansiktet og skjelettet. (3,4) I de fleste tilfellene skyldes sykdommen en genfeil (mutasjon) i ett av to gener, JAG1 eller NOTCH2. Mutasjonene påvirker utviklingen og spesialisering av celler i ulike organer under fosterperioden. Sykdommen er autosomal dominant, dvs. at genfeilen dominerer over det normale arveanlegget. Symptomer kan ses fra spedbarnsalderen eller tidlig barndom, men alvorlighetsgraden varierer mye, selv innenfor samme familie. Noen har midle symptomer, mens andre har alvorlige forstyrrelser som krever organtransplantasjon.

Leverskade ved Alagilles syndrom er oftest forårsaket av for få og små galleganger (4,5). Gallegangene leder galle (som hjelper til med å fordøye fett) fra leveren til galleblæren og tynntarmen. Kolestase er en tilstand hvor den normale utskillelsen av galle fra leveren til tarmen er forhindret. Dette resulterer i akkumulering av galle i leveren som forårsaker blant annet gulaktig skjær i huden og i det hvite på øynene (gulsott) og kløe i huden. Kløen kan være så plagsom at den fører til konsentrasjonsvansker og trøtthet, samt påvirke skolepresentasjoner og/eller arbeidsevne.

I Norge fødes 1-2 personer med diagnosen hvert år. (4) Det antas at det var ca. 70 personer med Alagilles syndrom i Norge i 2017. Det er uklart hvor mange som vil være aktuelle for metoden.

Dagens behandling

Det foreligger ingen nasjonale faglige retningslinjer. Målet med behandlingen er å øke galleutskillelsen fra leveren, behandle eventuell vitaminmangel, senke kolesterolnivået i blodet og redusere kløen. (5,6) Kløen kan forsøkes redusert med antihistaminer eller ved at kolestasen reduseres med ursodeoksykolsyre eller kolestyramin. Naltrekson og sertralin er også beskrevet brukt i litteraturen. Det foreligger ikke vitenskapelig dokumentasjon på effekten av noen av disse (7). De som ikke oppnår redusert kløe med medikamentell behandling, kan få tilbud om gallestomi. Ved gallestomi ledes noe av gallen fra gallegangen ut til en stomipose som er festet på magen. Resten går til tarmen via galleveiene. Ved leversvikt eller kløe som påvirker livskvaliteten i stor grad, kan det være aktuelt med levertransplantasjon.

Virkningsmekanisme	Maraliksibat blokkerer en transportør i tynntarmen som fører gallesyre tilbake til leveren for gjenbruk. (6) Ved å blokkere denne transportøren vil mer gallesyre skilles ut i avføring, slik at mengder gallesyrer i blodet og dermed kløen reduseres.
Tidligere godkjent indikasjon	N/A
Mulig indikasjon	(husk offentlig tilgjengelig kilde) Behandling av kolestatisk leversykdom hos pasienter 1 år og eldre med Alagilles syndrom (2).
Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics	☐ Metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis) ☒ Metoden vil ikke medføre bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis) ☐ Det er på nåværende tidspunkt uavklart om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst en klinisk studie (randomisert, dobbelblindet og placebokontrollert, fase II-studie)

Populasjon (n = antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter 1-18 år med diagnostisert Alagilles syndrom, samt kolestase og moderat til alvorlig kløe N= 37	Maraliksibat 70, 140 eller 280 µg/kg administrert peroralt en gang daglig	Placebo administrert peroralt en gang daglig.	Endring i kløe innen 13 uker.	NCT02057692 Fase II	Avsluttet. Resultater foreligger.
Pasienter 1-18 år med diagnostisert Alagilles syndrom, samt kolestase og moderat til alvorlig kløe N= 20	Maraliksibat 140 µg/kg eller 280 µg/kg administrert peroralt en gang daglig.	Placebo administrert peroralt en gang daglig.	Endring i fastende gallesyrenivåer i serum innen 13 uker.	NCT01903460 IMAGO Fase II	Avsluttet. Resultater foreligger.
Pasienter 1-18 år med diagnostisert Alagilles syndrom og som har gjennomført hovedbehandlingsprotokoll med maraliksibat N=19	Maraliksibat administrert peroralt inntil 2 ganger daglig til et dosenivå som gir optimal kontroll av kløe, inntil 560 µg/kg/dag	Ingen	Endring i fastende gallesyrenivåer i serum innen 48 uker	NCT02047318 IMAGINE Fase II	Avsluttet Resultater foreligger
Pasienter 1-18 år med diagnostisert Alagilles syndrom, samt kolestase og kløe som skyldes kun leverforstyrrelser N= 31	Maraliksibat administrert peroralt en gang daglig opptil 400 µg/kg til uke 52, etterfulgt av dosering 2 ganger daglig basert på effekt og sikkerhet	Placebo administrert peroralt en gang daglig	Endring i gallesyrenivåer i serum fra uke 18 til uke 22 blant pasienter som hadde reduksjon ≥50% fra uke 12 til 18	NCT02160782 ICONIC Fase II	Avsluttet Resultater foreligger
Pasienter 1-18 år med diagnostisert Alagilles syndrom og som har gjennomført hovedbehandlingsprotokoll med maraliksibat N= 34	Maraliksibat administrert peroralt i doser inntil 280 µg/kg som gir optimal kontroll av kløe	Ingen	Endring i fastende gallesyrenivåer i serum innen uke 48	NCT02117713 IMAGINE- II Fase II	Avsluttet Resultater foreligger

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt	- Samme metode er vurdert/bestilt til vurdering for andre indikasjoner: se NyeMetoder ID2021_082
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Samme metode er under vurdering for samme indikasjon internasjonalt. Se: https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta10832/documents
Metodevarsel	- Det foreligger minst et relevant metodevarsel (6).

4. Referanser

1. Maralixibat. Specialist Pharmacy Service, NHS. [oppdatert november 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/maralixibat/>
2. Minutes for the meeting on 24- 27 January 2022. European Medicines Agency. [publisert 16. mars 2022]. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-chmp-meeting-24-27-january-2022_en.pdf
3. Alagille syndrom. MedlinePlus. [oppdatert 07. april 2021] Tilgjengelig fra: <https://medlineplus.gov/genetics/condition/alagille-syndrome/>
4. Alagille syndrom. Senter for sjeldne diagnoser, Oslo Universitetssykehus. [oppdatert januar 2020] Tilgjengelig fra: <https://sjeldnediagnoser.no/home/sjeldnediagnoser/Alagille/7472>
5. Alagilles syndrom. Helse Norge, Nasjonal kompetansetjeneste for sjeldne diagnoser (NKSD). [oppdatert 01. august 2018] Tilgjengelig fra: <https://www.helsenorge.no/sykdom/sjeldne-diagnoser/alagilles-syndrom/>
6. Maralixibat for cholestatic liver disease in patients with Alagille syndrome. NIHR Innovation Observatory. [publisert 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.io.nihr.ac.uk/techbriefings/maralixibat-for-cholestatic-liver-disease-in-patients-with-alagille-syndrome/>
7. Alagille Syndrome. National Organization for Rare Disorders (NORD) Rare Disease database. [oppdatert 2020], (lest 28.03.2022). Tilgjengelig fra: <https://rarediseases.org/rare-diseases/alagille-syndrome/>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
24.04.2022	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden
*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no . Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.	

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode: ID2022_060 Maraliksibat -kolestase ved Alagilles syndrom	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	Det foreligger ikke dokumentert behandling for kløe ved cholestase ved Alagille syndrom. Komparator må da være placebo eller antihistaminer.
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	Leverkløe er begrensende på livskvalitet, og kan være en indikasjon for levertransplantasjon med påfølgende sykelighet. Da det ikke er etablert medisinsk behandling for cholestatisk kløe, vil det være behov for metoden for de få pasienter dette gjelder. Fettmalabsorpsjon / leversvikt som også rammer disse pasienten kan jeg ikke se at Marliksibat vil virke på.
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Det er svært få pasienter med Alagille syndrom.
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	Nei.

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

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
Haukeland universitetssjukehus	Barne- og ungdomsklinikken	Erling Tjora, seksjonsoverlege

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2022_060

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:

E-post:

Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden...1.6.2021 NEI ☐

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

Nytt virkestoff ved sjelden sykdom

Saksnummer 095-22 Oppsummering fra sekretariatet

ID2022_061 Olaparib (Lynparza) og abirateron (Zytiga) i kombinasjon med prednison eller prednisolon til behandling av metastatisk kastrasjonsresistent prostatakreft (mCRPC) hos voksne

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Indikasjonsutvidelse.
- Foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos EMA og FDA.
- Legemiddelform: Tablett og kapsel.
- Olaparib er en PARP-hemmer. Abirateron er en hemmer av et enzymkompleks som er nødvendig for biosyntesen av androgen.
- Metastatisk, kastrasjonsresistent prostatakreft (mCRPC) er en uhelbredelig tilstand og behandlingen som gis har som hensikt å forlenge livet og øke livskvaliteten. Flesteparten av de rundt 1000 mennene som årlig dør av prostatakreft i Norge, har mCRPC.
- Identifisert en randomisert, dobbeltblindet, multisenter, placebokontrollert fase III-studie.
- Legemiddelverket foreslår en hurtig metodevurdering.

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

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø: Dagens behandling og komparator: Komparator bør være standard behandling (sekvensiell behandling med 2 gen. Antiandrogen, kjemoterapi, xofigo). Plass i norsk klinisk praksis: Klinisk behov for bedret behandling ved kastrasjonsresistent sykdom. Metoden vil delvis bli brukt i tillegg, siden zytiga er ansett standard og Olaparib kan bli brukt i monoterapi hos de med mutasjon (foreligger gruppeunntak frem til beslutning). Samtidig er behandlingen stadig i endring, i studien hadde kun ca 22% fått kjemoterapi i hormonsensitiv fase. Dagens standard behandling i hormonsensitiv fase er enten kjemoterapi eller apalutamid hos de som er uegnet for kjemoterapi. Dette gjør det noe vanskelig å vurdere dataene opp mot dagens situasjon. Andre forhold: Dataene virker noe premature, særlig for OS. Det foreligger bare et abstract samt slides fra ASCO GU uten en publisert fullstendig artikkel. Fra HUS mener vi det virker noe tidlig å vurdere denne metoden nå

Helse Nord RHF: Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø: Dagens behandling: Etablert behandling i 1L M1-CRPC er en av flere sammen med ADT; alternativer er bl.a. Abiraterone monoterapi, Enzalutamide monoterapi, cytostatica med enten docetaxel (hvis ikke tidligere benyttet), eller cabazitaxel. Komparator med abiraterone mono og prednison eller andre av de ovennevnte virker fornuftig. Plass i norsk klinisk praksis: Klinisk behov dersom PFS data publisert i PROpel studien (JCO 16.feb.22 abstract) opprettholdes med påfølgende gevinst i OS vil dette trolig representere en klar gevinst. Flere studier viser at kombinasjoner av andre medikamenter up front gir bedre resultater enn singel drug sekvensielt slik at man må anta rimelig sannsynlighet for at dette vil bli et relevant alternativ også mtp OS gevinst.

Populasjon: Utgangspunkt kan være den delen av M1-CRPC som vil tolerere dette. 300-500 pas i Norge per år? 8,8 % stopper pga tox.

Andre forhold: Siden dette muligens vil gis uten genetisk HRR analyse vil man spare inn dette.

Helse Midt Norge RHF: Innspill: Ingen.

NYE METODER

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Kan påvirke Nasjonalt handlingsprogram for prostatakreft, oppdatert 1.11.22. Helsedirektoratet ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene fra 1.7.2015. Ny indikasjon, ingen endring i finansieringsansvar.

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Olaparib (Lynparza) i kombinasjon med abirateron (Zytiga) og prednison eller prednisolon til behandling av voksne pasienter med metastatisk kastrasjonsresistent prostatakreft (mCRPC).

1.1 Oppsummering*

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

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: L01XK01

Virkestoffnavn: olaparib

Handelsnavn: Lynparza

Legemiddelform: tablett,
filmdrasjert og kapsel, hard

MT-søker/innehaver:
AstraZeneca AB (1)

1.3 Metodetype

☒ Legemiddel
☐ Annet: *diagnostikk/tester/medisinsk utstyr, prosedyre/organisatoriske tiltak*

1.4 Tag (merknad)

☐ Vaksine
☐ Genterapi
☐ Medisinsk stråling
☐ Companion diagnostics
☐ Annet:

1.5 Finansieringsansvar

☒ Spesialisthelsetjenesten
☐ Folketrygd: blåresept
☐ Kommune
☐ Annet:

1.6 Fagområde

Kreftsykdommer; Kreft i
nyrer, urinveier og mannlige
kjønnsorganer

1.7 Bestillingsanbefaling

Metodevurderinger

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

Kommentar:

1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

Kommentar:

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

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Prostatakreft er den vanligste kreftformen hos norske menn, med omtrent 5000 nye tilfeller årlig. Det kliniske forløpet ved metastatisk prostatakreft begynner for de aller fleste med en kastrasjonsfølsom fase, hvor sykdomsutvikling hemmes ved å fjerne effekten av testosteron, vanligvis ved kirurgi og/eller antihormonterapi (androgen deprivasjons terapi - ADT). Før eller senere vil imidlertid ikke dette være nok til å hindre progresjon og sykdommen går over i en kastrasjonsresistent fase. Metastatisk, kastrasjonsresistent prostatakreft (mCRPC) er en uheldelig tilstand og behandlingen som gis har som hensikt å forlenge livet og øke livskvaliteten. Flesteparten av de rundt 1000 mennene som årlig dør av prostatakreft i Norge, har mCRPC (2, 3).

Dagens behandling

Det foreligger et nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med prostatakreft, sist oppdatert i november 2021 (2).

Ved behandling av pasienter med metastatisk kastrasjonsresistent prostatakreft og akseptabelt funksjonsnivå (ECOG < 3) anbefales sekvensiell behandling med tilgjengelige livsforlengende medikamenter som abirateron eller enzalutamid, olaparib ved BRCA1/2-mutasjoner, docetaxel, kabazitaxel og radium-223. Førstevalg er gjerne abirateron eller enzalutamid, eller kjemoterapi med docetaxel, med mindre medikamentene er gitt i hormonsensitiv fase. I klinisk praksis velges ofte abirateron eller enzalutamid (nytt antihormonelt medikament, NHA) siden det er bedre tolerert sammenlignet med kjemoterapi. Forutsatt godkjenning av Nye metoder anbefales olaparib hos pasienter med BRCA1/2 etter progresjon på et NHA. Rebehandling med docetaxel kan vurderes ved langt progresjonsfritt intervall der det er gitt i hormonsensitiv fase. Ellers bør annen-linjes kjemoterapi med kabazitaxel tilbys pasienter som tidligere har mottatt docetaxel, og hvor sykdommen har progrediert under behandling med et NHA. Radium-223 bør tilbys pasienter med symptomgivende skjelettmetastaser uten viscerale metastaser og hvor de øvrige medikamentene er forsøkt eller kontraindisert (2).

Virkningsmekanisme

Olaparib er en poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) hemmer. PARP-enzymene er nødvendig for effektiv reparasjon av DNA-enkelttråddbrudd, og hemming av reparasjon fører til høy grad av genomisk ustabilitet. I kreftceller, som allerede har en høy DNA-skadebelastning sammenlignet med friske celler, fører genomisk ustabilitet på et uakseptabelt nivå til at cellene dør (4, 5). Abirateron er en hemmer av et enzymkompleks som er nødvendig for biosyntesen av androgen (6). Pre-kliniske studier har vist kombinerte anti-tumor effekter mellom PARP- og androgene reseptorsignalveier (4).

Tidligere godkjent indikasjon

Olaparib (Lynparza) er indisert til ulike indikasjoner (5). Følgende indikasjon vurderes som relevant og er relatert til mCRPC:

- Som monoterapi til behandling av voksne med metastatisk kastrasjonsresistent prostatakreft og BRCA1/2-mutasjoner (kimbane og/eller somatiske) som har progrediert etter tidligere behandling som inkluderte et nytt hormonlegemiddel.

Abirateron (Zytiga) er indisert til:

- Behandling av nydiagnostisert, høyrisiko, mHSPC, mCRPC med ingen eller lette symptomer etter manglende effekt av ADT, hvor kjemoterapi fortsatt ikke er klinisk indisert og mCRPC med sykdomsprogresjon under eller etter et docetaxelbasert kjemoterapiregime (6).

Mulig indikasjon

Olaparib i kombinasjon med abirateron til behandling av voksne pasienter med metastatisk kastrasjonsresistent prostatakreft (mCRPC) i første linje (1).

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

- ☐ Metoden **vil medføre** bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis)
☒ Metoden **vil ikke medføre** bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis)
☐ Det er på nåværende tidspunkt **uavklart** om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst en klinisk studie. Studien er en randomisert, dobbeltblindet, multisenter, placebokontrollert fase III-studie.

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter med mCRPC som ikke tidligere har mottatt kjemoterapi eller NHA for mCRPC (første linje) N=796	Olaparib 300mg x2 + abirateron acetat 1000mg med prednison eller prednisolone 5mg x2	Placebo + abirateron acetat 1000mg med prednison eller prednisolone 5mg x2	Primært utfallsmål: Radiologisk progresjonsfri overlevelse (rPFS) Sekundære utfallsmål: Totaloverlevelse (OS), tid til neste kreftbehandling, tid til smerteprogresjon, m.m.	NCT03732820 Fase III (PROpel)	Aktiv, rekrutterer ikke lenger pasienter Estimert ferdigstilt: Oktober 2022 Preliminære resultater foreligger (4) .

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Det foreligger ferdigstilte metodevurderinger for nye hormonlegemidler til førstelinjebehandling av mCRPC (abirateron: ID2013_036 og enzalutamid: ID2015_001), det er også bestilt en metodevurdering for olaparib til mCRPC i andre linje for BRCA muterte pasienter (ID2020_008).
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Ingen relevante identifisert
Metodevarsel	- Det foreligger minst et relevant metodevarsel (1).

4. Referanser

1. Lynparza · Metastatic, castration-resistant prostate cancer (mCRPC) - first-line with abiraterone [nettdokument]. Specialist Pharmacy Service, NHS. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/olaparib/>
2. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av prostatakreft. Oslo. Helsedirektoratet (2021). Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/prostatakreft-handlingsprogram>
3. Prostatakreft. Kreftlex. Tilgjengelig fra: <https://kreftlex.no/Prostatakreft>
4. Saad F., et al, PROpel: Phase III trial of olaparib (ola) and abiraterone (abi) versus placebo (pbo) and abi as first-line (1L) therapy for patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). Journal of Clinical Oncology 2022; 40:6_suppl, 11-11. Tilgjengelig fra: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2022.40.6_suppl.011
5. Preparatomtale – Olaparib. Statens Legemiddelverk. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lynparza-epar-product-information_no.pdf
6. Preparatomtale – Abirateron. Statens Legemiddelverk. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zytiga-epar-product-information_no.pdf

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
24.04.2022	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden
*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no . Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.	

Innspill til Nye metoder

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

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

ID2022_061 Olaparib (Lynparza) og abirateron (Zytiga) i kombinasjon med prednison eller prednisolon til behandling av metastatisk kastrasjonsresistent prostatakreft (mCRPC) hos voksne	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	Greit beskrevet under pkt 2 «Beskrivelse av metoden» Komparator bør være standard behandling (sekvensiell behandling med 2 gen. Antiandrogen, kjemoterapi, xofigo)
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	Klinisk er det behov for bedret behandling ved kastrasjonsresistent sykdom. Metoden vil delvis bli brukt i tillegg, siden zytiga er ansett standard og Olaparib kan bli brukt i monoterapi hos de med mutasjon (foreligger gruppeunntak frem til beslutning) Samtidig er behandlingen stadig i endring, i studien hadde kun ca 22% fått kjemoterapi i hormonsensitiv fase. Dagens standard behandling i hormonsensitiv fase er enten kjemoterapi eller apalutamid hos de som er uegnet for kjemoterapi. Dette gjør det noe vanskelig å vurdere dataene opp mot dagens situasjon
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	Dataene virker noe premature, særlig for OS. Det foreligger bare et abstract samt slides fra ASCO GU uten en publisert fullstendig artikkel. Fra HUS mener vi det virker noe tidlig å vurdere denne metoden nå

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

Avsender av faglig innspill:

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

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode: ID2022_061: Olaparib (Lynparza) og abiraterone (Zytiga) inkludert prednison i kombinasjon ved 1L M1-CRPC	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	Etablert behandling i 1L M1-CRPC er en av flere sammen med ADT; alternativer er bl.a. Abiraterone monoterapi, Enzalutamide monoterapi, cytostatica med enten docetaxel (hvis ikke tidligere benyttet), eller cabazitaxel. Komparator med abiraterone mono og prednison eller andre av de ovennevnte virker fornuftig
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	Ja, dersom PFS data publisert i PROpel studien (JCO 16.feb.22 abstract) opprettholdes med påfølgende gevinst i OS vil dette trolig representere en klar gevinst. Flere studier viser at kombinasjoner av andre medikamenter up front gir bedre resultater enn singel drug sekvensielt slik at man må anta rimelig sannsynlighet for at dette vil bli et relevant alternativ også mtp OS gevinst.
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Utgangspunkt kan være den delen av M1-CRPC som vil tolerere dette. 300-500 pas i Norge per år?? 8,8 % stopper pga tox
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	Siden dette muligens vil gis uten genetisk HRR analyse vil man spare inn dette.

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
OUS	Avd for Kreftbehandling	Jon Reidar Iversen, overlege , fagansvarlig medikamentell prostatakreftbehandling.

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2022_061

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

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

Nasjonalt handlingsprogram for prostatakraft, oppdatert 1.11.22

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn: Ingunn Løvstad Sørensen
E-post: Ingunn.Lovstad.Sorensen@helsedir.no
Tlf. 97 96 93 09

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.7.2015 NEI ☐

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

Ny indiksjon, ingen endring i finansieringsansvar

Saksnummer 096-22 Oppsummering fra sekretariatet

ID2022_062 Pralsetinib (Gavreto) til behandling av lokalavansert eller metastatisk RET-mutert medullær skjoldbruskkjertelkreft (MTC) eller RET-fusjonspositiv skjoldbruskkjertelkreft hos pasienter over 12 år som har behov for systemisk behandling etter tyrosinkinasehemmer og som ikke tidligere er behandlet med en RET-hemmer (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- To indikasjonsutvidelser. Foreløpig ikke MT i Norge eller EU. Under vurdering hos EMA. Godkjent til bruk i USA (FDA).
- Legemiddelform: kapsel.
- Pralsetinib er en proteinkinasehemmer selektivt rettet mot kreftfremkallende RET-fusjoner. Ved å blokkere RET-fusjoner bidrar pralsetinib til å redusere vekst og spredning av kreften.
- Diagnostisert 488 nye tilfeller av kreft i skjoldbruskkjertelen i 2020 i Norge. Forekomst av RET-fusjoner for denne krefttypen er rapport å være mellom 5% og 40%. Medullær type utgjør 5-10% av tilfellene og det er antatt at RET-mutasjoner oppstår hos rundt 50% av de med sporadisk og 100% av de med familiær MTC. Usikkert hvor mange norske pasienter som kan være aktuelle for andrelinjebehandling med pralsetinib.
- Identifisert en fase III studie estimert ferdigstilt april 2028 (første resultater forventet i 2026) og en fase I/II studie uten kontrollarm estimert ferdig februar 2024 (publikasjon av foreløpige resultater foreligger).
- Det er bestilt metodevurdering av virkestoffet for en annen indikasjon ([ID2020_108](#)), men denne er ikke påbegynt enda (venter på dokumentasjon fra leverandør).
- Legemiddelverket foreslår en forenklet metodevurdering.

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

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø:

Dagens behandling: Pasienter med lokalavansert eller metastatisk RET-mutert MTC, med progress og symptomgivende sykdom, kan behandles med kinase hemmere vandetanib eller kabozantinib.

Pasienter med lokalavansert eller metastatisk RET-fusjonspositiv differensiert cancer thyreoidea (oftest papillær) som er progressiv og radiojodrefraktær, kan behandles med tyrosin kinase hemmere lenvatinib, sorafenib eller vandetanib.

Plass i norsk klinisk praksis: Det er klinisk behov for metoden. Fase II multisenterstudie har vist relativ høy overall responsrate (se innspill for tall). På sikt kan det tenkes at metoden vil erstatte dagens aktuelle behandlinger som førstelinje for de aktuelle (små) pasientgruppene.

Pasientpopulasjon i Norge: Aktuelle pasientgrupper er små. De fleste kureres av kirurgi. Gruppene med progressiv, jodrefraktær DTC eller metastatisk MTC, og med påvist RET-ending (henholdsvis fusjon eller mutasjon), omfatter få pasienter.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør Øst RHF:

Innspill: Ingen.

NYE METODER

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for utredning, behandling og oppfølging av kreft i skjoldbruskkjertelen kan påvirkes. Sist oppdatert 2017, oppdateres i 2022. Ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 01.12.2020.

Metodevarsel for legemiddel

1. Status og oppsummering

Pralsetinib (Gavreto) til behandling av pasienter over 12 år med lokalavansert eller metastatisk

- RET-mutert medullær skjoldbruskkjertelkreft (MTC), eller
- RET-fusjonspositiv skjoldbruskkjertelkreft

ved behov for systemisk behandling etter tyrosinkinasehemmer hos pasienter som ikke tidligere er behandlet med en RET-hemmer

1.1 Oppsummering*

Dette metodevarslingset omfatter to indikasjonsutvidelser. Metodene har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos Det europeiske legemiddelkontoret (EMA). Metodene er godkjent til bruk i USA av US Food and Drug Administration (FDA) (1).

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: L01EX23
Virkestoffnavn: pralsetinib
Handelsnavn: Gavreto
Legemiddelform: Kapsel, hard
MT-søker/innehaver:
Blueprint Medicines
(Netherlands) B.V (2)

1.3 Metodetype

- ☒ Legemiddel
☐ Annet:
- #### 1.4 Tag (merknad)
- ☐ Vaksine
☐ Avansert terapi (gen-/celleterapi)
☐ Medisinsk stråling
☒ Krever diagnostisk metode eller medisinsk utstyr
☐ Annet:

1.5 Finansieringsansvar

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

1.6 Fagområde

Kreftsykdommer;
Skjoldbruskkjertelkreft

1.7 Bestillingsanbefaling

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

Kommentar:

1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

Kommentar:

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

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Kreft i skjoldbruskkjertelen er unormal vekst og celledeling i skjoldbruskkjertelen, en liten hormonproduserende kjertel lokalisert foran på halsen. Denne krefttypen gir få symptomer, og kuler eller knuter i skjoldbruskkjertelen kan være første tegn på kreftsykdom. Dette metodevarselet favner om pasienter med lokalavansert eller metastatisk

1. REarranged during Transfection (RET)-mutert medullær skjoldbruskkjertelkreft, og
2. RET-fusjonspositiv skjoldbruskkjertelkreft

RET-genet koder for RET-proteinet, som under normale omstendigheter bidrar til cellevekst, deling og differensiering. Unormal RET-aktivisering forekommer gjennom mutasjoner og fusjoner i RET-genet og bidrar til kreftutvikling gjennom økt celleoverlevelse, proliferasjon, migrering og angiogenese (3). RET-fusjoner hos pasienter med skjoldbruskkjertelkreft er antatt å primært finnes hos pasienter med papillær type differensiert skjoldbruskkjertelkreft (DTC). Medullær skjoldbruskkjertelkreft (MTC) er en type skjoldbruskkjertelkreft som utgår fra c-cellene, og er mer aggressiv enn DTC (4). De fleste typer MTC er sporadiske, men om lag 25 % er familiær type (5).

I 2020 ble det diagnostisert 488 nye tilfeller av kreft i skjoldbruskkjertelen i Norge. Forekomsten av RET-fusjoner hos pasienter med skjoldbruskkjertelkreft er rapportert til å være mellom 5 % og 40 %. Medullær type utgjør 5-10 % av tilfellene, og det er antatt at RET-mutasjoner oppstår hos rundt 50 % av de med sporadisk og 100 % av de med familiær MTC (5). Det er usikkert hvor mange norske pasienter som kan være aktuell for andrelinjebehandling med pralsetinib.

Dagens behandling

Det foreligger nasjonale behandlingsretningslinjer for kreft i skjoldbruskkjertelen oppdatert i 2017 (6). Avhengig av sykdommens stadium kan kreft i skjoldbruskkjertelen behandles med kirurgi, medikamentell tyroksinbehandling for å undertrykke tyreostimulerende hormon (TSHsuppresjon) og vekst av skjoldbruskkjertel, radioaktivt jod og utvendig strålebehandling. Hos 75-80 % av pasientene vil den kirurgiske behandlingen være helbredende. I Handlingsprogrammet er lenvatinib, sorafenib og vandetanib angitt som 1., 2., og 3. linjes behandling av pasienter med progressiv lokalavansert/ metastaserende, radiojodresistent DTC. For behandling av pasienter med avansert MTC er behandling med vandetanib eller kabozantinib angitt som alternativ, men disse er foreløpig ikke vurdert i Nye Metoder.

Pralsetinib inngår i legemiddelklassen RET-hemmere. En annen RET-hemmer, selperkatinib, har markedsføringstillatelse for behandling av pasientpopulasjonene dette varselet omhandler, men behandlingen er foreløpig ikke innført i Norge (for status se Nye metoder [ID2020_077](#) og [ID2020_099](#)).

Virkningsmekanisme	Pralsetinib er en proteinkinasehemmer selektivt rettet mot kreftfremkallende RET-fusjoner. Ved å blokkere RET-fusjoner, bidrar pralsetinib til å redusere vekst og spredning av kreften (2).
Tidligere godkjent indikasjon	Gavreto er indisert som monoterapi til behandling av voksne pasienter med avansert RET-fusjonspositiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) som ikke tidligere har blitt behandlet med en RET-hemmer (2).
Mulig indikasjon	Pralsetinib (Gavreto) til behandling av pasienter over 12 år med lokalavansert eller metastatisk RET-mutert medullær skjoldbruskkjertelkreft (MTC) eller RET-fusjonspositiv skjoldbruskkjertelkreft, ved behov for systemisk behandling etter tyrosinkinasehemmer hos pasienter som ikke tidligere er behandlet med en RET-hemmer (1,7).
Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics	☐ Metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis) ☒ Metoden vil ikke medføre bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis) ☐ Det er på nåværende tidspunkt uavklart om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst én pågående klinisk studie:

Populasjon (n = antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
<u>Fase I:</u> Voksne pasienter med patologisk dokumenterte inoperable avanserte, solide tumorer <u>Fase II:</u> Voksne pasienter med inoperabel RET-fusjonspositiv ikke-småcellet lungekreft NSCLC, medullær skjoldbruskkjertelkreft eller solide svulster fordelt på 9 ulike grupper etter krefttype og hva slags kreftbehandling som er mottatt tidligere. (n = 589).	Fase-I: 30-600 mg pralsetinib daglig Fase-II: 400 mg pralsetinib daglig	Ingen	<u>Fase-I:</u> 1. Bestemmelse av maksimal tolerert dose (MTD) og anbefalt fase-II dose (RP2D) av pralsetinib 2. Antall pasienter med bivirkninger <u>Fase-II:</u> 1. Overall respons hver 8./16. uke 2. Antall pasienter med bivirkninger	NCT03037385 ARROW Fase I/ II-studie uten kontrollarm.	Estimert ferdigstillelse: Februar 2024 Publikasjon av foreløpige resultater foreligger
Pasienter 12 år og eldre med inoperabel lokalavansert eller metastatisk RET-mutert medullær skjoldbruskkjertelkreft som ikke har mottatt systemisk kreftbehandling tidligere (n = 198)	Pralsetinib 400 mg daglig	140 mg kabozantinib eller 300 mg vandetanib	Progresjonsfri overlevelse (PFS)	NCT04760288 AcceleRET-MTC Fase III	Estimert ferdigstillelse: April 2028 Første resultater forventet i 2026 (7)

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Samme metode er bestilt til vurdering for en annen indikasjon, se Nye metoder ID2020_108 - Andre metoder er bestilt til vurdering for lignende indikasjoner, se Nye metoder ID2020_077, ID2020_099 og ID2021_135
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	Ingen relevante identifisert
Metodevarsel	Det foreligger minst ett relevant internasjonalt metodevarsel (8).

4. Referanser

1. Pralsetinib: Specialist Pharmacy Service, NHS. [lest: 22. Mars 2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/pralsetinib/>
2. Preparatomtale Gavreto: Det europeiske legemiddelkontoret, EMA. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gavreto-epar-product-information_no.pdf
3. Santoro M, Moccia M, Federico G, Carlomagno F. RET Gene Fusions in Malignancies of the Thyroid and Other Tissues. Genes (Basel). 2020;11(4):424.
4. Kreft i skjoldbruskkjertelen: Kreftlex. [lest: 22. Mars 2022]. Tilgjengelig fra: <https://kreftlex.no/Skjoldbruskkjertel>
5. Santoro M, Carlomagno F. Central role of RET in thyroid cancer. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2013;5(12):a009233.
6. [Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for utredning, behandling og oppfølging av kreft i skjoldbruskkjertelen](#). Oslo: Helsedirektoratet; 2017. Nasjonale faglige retningslinjer IS-2478.
7. Roche: Innspill til metodevarsel for legemidler: Pralsetinib. Mottatt 18. mars 2022
8. Pralsetinib for thyroid cancer (ID4018) [nettdokument]. Manchester, UK: National Institute for Health and Care Excellence. In development (GID-TA10910). [oppdatert ?]; lest 10.03.2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta10910>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
24.04.2022	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden
*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no . Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.	

Innspill til Nye metoder

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

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

ID2022_062 Pralsetinib (Gavreto) til behandling av lokalavansert eller metastatisk RET-mutert medullær skjoldbruskkjertelkreft (MTC) eller RET-fusjonspositiv skjoldbruskkjertelkreft hos pasienter over 12 år som har behov for systemisk behandling etter tyrosinkinasehemmer og som ikke tidligere er behandlet med en RET-hemmer	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	Pasienter med lokalavansert eller metastatisk RET-mutert MTC, med progress og symptomgivende sykdom, kan behandles med kinase hemmere vandetanib eller kabozantinib. Pasienter med lokalavansert eller metastatisk RET-fusjonspositiv differensiert cancer thyreoidea (oftest papillær) som er progressiv og radiojodrefraktær, kan behandles med tyrosin kinase hemmere lenvatinib, sorafenib eller vandetanib.
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	Jeg mener det er behov for metoden. Pralsetinib er en potent og selektiv RET hemmer som i fase II multisenterstudie (Subbiah et al, Lancet Diabet Endocrinol, 2021) har vist relativt høy overall responsrate 71% blant 21 kinase-naive RET-mutert metastatisk MTC, og 60% blant 55 MTC pasienter som tidligere hadde fått annen kinase hemmer. For 9 pasienter med metastatisk jodrefraktær DTC var responsrate 89%. Toksisitet var akseptabel, og bedre enn med mer uspesifikke multi-kinase hemmere som benyttes i dag, med SAE hos 15%. Innspillet gjelder andrelinje behandling etter tidligere bruk av etablert tyrosin kinase hemmer. Det pågår fase III studie der pralsetinib randomiseres mot komparator kabozantinib eller vandetanib for MTC. På sikt kan det tenkes

	at metoden vil erstatte dagens aktuelle behandlinger som førstelinje for de aktuelle (små) pasientgruppene.
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	De aktuelle pasientgruppene er små. De fleste pasienter med DTC eller MTC kureres av kirurgi. Gruppene med progressiv, jodrefraktær DTC eller metastatisk MTC, og med påvist RET-endring (henholdsvis fusjon eller mutasjon), omfatter få pasienter.
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	

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

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
Haukeland Universitetssykehus	Avd. for Kreftbehandling og Medisinsk Fysikk	Øystein Fluge, overlege, prof.II

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2022_062

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 utredning, behandling og oppfølging av kreft i skjoldbruskkjertelen, sist oppdatert 2017, oppdateres i 2022.

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn: Kaja Fjell Jørgensen
E-post: kaja.fjell.jorgensen@helsedir.no
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.12.2020 NEI ☐

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

Indikasjonsutvidelse som ikke endrer finansieringsansvar, kreftsykdommer

Saksnummer: 097-22

Notat til Bestillerforum

Til:	Bestillerforum
Fra:	Statens legemiddelverk
Dato:	10.05.2022

Endring av type løp for bestilt metodevurdering - ID2021 140 fedratinib (Inrebic)

Bakgrunn

For fedratinib (Inrebic) er det bestilt to metodevurderinger:

ID2020 065

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for fedratinib til behandling av primær myelofibrose (MF), post polycytemia vera MF eller post essensiell trombocytose MF for indikasjonsområdet som dekker pasienter som tidligere er blitt behandlet med ruxolitinib.

ID2021 140

Fedratinib - Indikasjon II: Behandling av primær myelofibrose (MF), post polycytemia vera MF eller post essensiell trombocytose MF for JAK hemmer-naive pasienter

En forenklet metodevurdering (B) gjennomføres ved Statens legemiddelverk til behandling av primær myelofibrose (MF), post polycytemia vera MF eller post essensiell trombocytose MF for JAK hemmer naive pasienter. Denne analysen skal være basert på relevante studier med fedratinib og ruxolitinib.

I "Åpen anbudskonkurranse LIS 2207 Onkologi om levering av legemidler til behandling av kreftsykdommer" for 2022 er det oppgitt at fedratinib og ruxolitinib vil bli sammenlignet med hverandre til behandling av myelofibrose. Bakgrunnen for sammenlikningen er at legemidlene er vurdert som faglig likeverdige av LIS onkologigruppe.

Ruxolitinib (Jakavi) er innført til behandling av sykdomsrelatert splenomegali eller symptomer ved myelofibrose (Beslutningsforum 21.09.2020). Sammenlikningen i onkologi anbudet antas å gjelde bruk som er innenfor godkjent indikasjonsområde for begge legemidlene, dvs. for JAK hemmer- naive pasienter.

Forslag

Det foreslås at bestilling ID2021_140 endres til en forenklet metodevurdering løp A med kun oppsummering av effekt og sikkerhet for fedratinib.

Saksnummer: 098-22

Notat til Bestillerforum

Til:	Bestillerforum
Fra:	Statens legemiddelverk
Dato:	11.05.2022

Status ID2021-022

ID2021_022: En kartlegging av dokumentasjonsgrunnlaget (D) for dabrafenib (Tafinlar) og trametinib (Mekinist) til behandling av inoperabel lokalavansert eller fjernmetastatisk BRAF-mutert anaplastisk thyroideakarsinom utføres ved Statens legemiddelverk. Saken tas deretter tilbake til Bestillerforum RHF.

Det foreslåtte bruksområdet for denne legemiddelkombinasjonen er "off-label" og det er ikke søkt om indikasjonsutvidelse for denne bruken i Europa. Dabrafenib (BRAF-hemmer) og trametinib (MEK-hemmer) som kombinasjon er fra før av godkjent til bruk i behandlingen av melanom og ikke-småcellet lungekreft med BRAF V600Emutasjon.

Forslagsstiller (fagansvarlig for thyroideaonkologisk behandling, OUS) anslår at behandlingen kan være aktuell for anslagsvis 1-3 pasienter årlig i Norge og at det er gitt tillatelse til "off-label" behandling ved noen tilfeller i Norge de siste årene.

Status for bestillingen:

Legemiddelverket bestilte et litteratursøk fra FHI basert på samme kriterier som benyttes ved utarbeidelse av metodevarsler (indekseringssøk). Det ble imidlertid avklart med FHI at et slikt søk ikke er dekkende for denne problemstillingen og at det evt. må gjøres et standard systematisk litteratursøk. Til dette arbeidet ønsker FHI at Legemiddelverket bidrar i utarbeidelse av PICO, finne tekstord, synonymer og emneord etc. for å definere søket. Saksutredere innenfor metodevurdering hos Legemiddelverket har per i dag ikke spisskompetanse på søkekriterier ifm. litteratursøk eller fagkompetansen det da er behov for innenfor helt spesifikke terapiområder. Legemiddelverket har derfor ikke utført noen systematisk kartlegging av dokumentasjonsgrunnlaget for denne bestillingen.

Anbefaling:

Hvis oppdraget under ID2021_022 fortsatt skal gjennomføres kan et standard litteratursøk og kartlegging av dokumentasjonsgrunnlaget gjennomføres av FHI i samarbeid med kliniske eksperter.

Saksnummer: 099-22.

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder
Dato:	10.05.2022

Oppdrag: ID2022_025 Maribavir til behandling av refraktær infeksjon med cytomegalovirus etter transplantasjon. Innspill fra firma om behov for endring av løp.

Hva saken omhandler i korte trekk

- Bestillerforum har gitt oppdrag om en forenklet metodevurdering (løp D). Firma har kommet med et innspill hvor de argumenter for at en hurtig metodevurdering (løp C) er mere egnet.
- Følgende står i protokollen fra møtet i Bestillerforum for nye metoder 14.02.2022, sak 032-22.:

«Metodenavnet/indikasjonen kan justeres når søknad om markedsføringstillatelse er innvilget.

Beslutning:

En forenklet metodevurdering med en vurdering av effekt og sikkerhet (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for maribavir til behandling av refraktær infeksjon med cytomegalovirus etter transplantasjon. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.»

- SLV har laget et notatet hvor de kommenterer innspillet fra firma. I notatet skriver SLV følgende på «Legemiddelverkets vurdering»:

«Takeda gav innspill til Bestillerforum RHF i forkant av møtet den 14.02.2022, og dette inngikk i det saksgrunnlaget som lå til grunn når det ble bestilt et løp D, samt at det ble gitt innspill i forbindelse med utarbeidelse av metodevarselet. Legemiddelverket kan ikke se at det fremkommer nye opplysninger i innspillet gitt 04.04.2022 som ikke allerede ble dekket av de opprinnelige innspillene.

Bestillerforum RHF har bestilt et metodevurderingsløp D, som i likhet med løp C, har som hensikt å utarbeide et grunnlag for å kunne vurdere prioriteringskriteriene.»

Vedlegg til saken

Vedlegg 1: Innspill fra firma_ Forslag om endring av løp_ID2022_025

Vedlegg 2: SLVs kommentar på innspill_ID2022_025

Sak: 099-22. Vedlegg 1

Nye metoder: Innspill til metoder (forslag/metodevarsler/oppdrag)

Alle har anledning til å komme med tilleggsopplysninger til en metode som er foreslått for nasjonal metodevurdering. Det er ønskelig at innspill kommer inn så tidlig som mulig i prosessen, fortrinnsvis før behandling i Bestillerforum RHF.

Bruk dette skjemaet for å gi innspill til forslag, metodevarsler og oppdrag. På nyemetoder.no vil nye forslag/metodevarsler ha statusen «Forslag mottatt/åpent for innspill» før behandling i Bestillerforum RHF. Utfylt skjema sendes nyemetoder@helse-sorost.no.

NB: Punkt 1-3 og 11 fylles ut av alle. Punkt 4-9 fylles ut avhengig av rolle og kjennskap til metoden.

Jeg er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet på nyemetoder.no (kryss av): ☒

Har du informasjon du mener ikke kan offentliggjøres, ta kontakt med sekretariatet før innsending.

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

1.Hvilken metode gjelder innspillet?	
Metodens ID nummer*:	ID2022_025
Metodens tittel:	Behandling av refraktær infeksjon med cytomegalovirus etter transplantasjon.

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

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Navn	Lidziya Vanahel Ulvenes
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Takeda Norge AS
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	48042399/lidziya.ulvenes@takeda.com

3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)
Bestillerforum bestilte en forenklet vurdering av maribavir (løp D) i møte av 14.02.22. Det forventes at maribavir vil være indisert for behandling av voksne med <i>refraktær og/eller resistent</i> cytomegalovirus (CMV) <i>infeksjon eller sykdom</i> etter transplantasjon. Resistent og/eller refraktær CMV infeksjon/sykdom er en svart alvorlig tilstand der transplanterte pasienter kan risikere å miste det transplanterte organet eller i verste fall livet. Det er begrensede behandlingsmuligheter for disse pasienter i dag, og tilgjengelig behandling har betydelige bivirkninger.

Totalt estimeres det at maribavir vil være en aktuell behandling for ca 20 pasienter per år hvorav ca 5 pasienter mer resistent og 15 pasienter med refraktær CMV. Dette tallet er diskutert med både hematologer, infeksjonsleger, kardiolog og nefrologer.

Effekt og sikkerhet av maribavir er studert i en fase III-studie med en komparatorarm som ifølge norske klinikere er representativ for norsk klinisk praksis, og danner en god evidens for gjennomføring av en kostnadseffektivitetsanalyse (løp C).

Legemiddelverket anbefalte å gjennomføre en kostnadseffektivitetsvurdering av maribavir (løp C).

Grunnet det overnevnte ber Takeda om at Bestillerforum revurderer et egnet løp for evaluering av maribavir fra løp D til løp C, slik at Beslutningsforum får et godt faglig grunnlag for sin beslutning når tiden kommer.

Nærmere informasjon om metoden og innspill til PICO*

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

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

Er metoden i bruk utenom kliniske studier i dag:
Fra hvilket tidspunkt har den vært i bruk:
Hvor er eventuelt metoden i bruk:

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

Voksne med refraktær og/eller resistent cytomegalovirus (CMV) infeksjon eller sykdom etter transplantasjon.

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

Foscarnet brukes i stor grad for behandling av resistent og/eller refraktær CMV hos pasienter etter transplantasjon. Cidofovir kan også brukes, men brukes i mye mindre grad. Begge behandlingene er assosiert med alvorlige bivirkninger. Selv om foscavir og cidofovir ikke er markedsført i Norge, kjøpes det inn på registreringsfritak i sykehus. Dette bekreftes av både spesialister og data fra Farmalogg. Ganciclovir/valganciclovir brukes også for behandling av resistent/refraktær CMV, men da i mindre omfang, og stort sett for refraktære pasienter, siden nytten av behandling med samme legemiddel hos resistente pasienter er svært liten.

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

Maribavir er lett å administrere (oral behandling) og har god effekt og få bivirkninger hos pasienter med refraktær og/eller resistent CMV infeksjon/sykdom etter transplantasjon, som er en alvorlig tilstand med begrensede behandlingsalternativer.

8. Spesielt for medisinsk utstyr (besvares av leverandør): CE-merking

Foreligger det CE-merking for bruksområdet som beskrives i metoden? I så fall angi type og tidspunkt:

9. Spesielt for legemidler (besvares av leverandør): Markedsføringstillatelse (MT)

MT forventes Q4 2022.

10. Andre kommentarer

Takeda mener at maribavir vil dekke et stort udekket behov for behandling av en alvorlig tilstand med refraktær/resistent CMV etter transplantasjon, og vil bli introdusert i norsk klinisk praksis.

11. Interesser og eventuelle interessekonflikter

Beskriv dine relasjoner eller aktiviteter som kan påvirke, påvirkes av eller oppfattes av andre å ha betydning for den videre håndteringen av metoden som det gis innspill på (for eksempel: økonomiske interesser i saken, oppdrag eller andre bindinger).

Takeda er MT innehaver for maribavir.

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3131133>



Bestilling nr: ID2022_025

Tittel på bestillingen:

Maribavir – Behandling av refraktær infeksjon med cytomegalovirus etter transplantasjon.

Medisinsk effekt og nyhetsverdi:

Cytomegalovirus (CMV) er et DNA-virus og tilhører familien herpesviridae. CMV er et svært utbredt virus som smitter mennesker i alle aldre. De fleste infeksjoner er asymptomatiske. Ved smitte i forbindelse med fødsel, transplantasjoner og ved reaktivering hos immunsvekkede kan man se kraftigere infeksjoner med pneumoni, encefalitt, kolitt, leverskader eller infeksjon i netthinnen som kan føre til blindhet (1, 2).

Sykdom som følge av CMV-infeksjon er vanlig hos transplanterte pasienter, og da særlig de første månedene etter transplantasjon. Behandling med antivirale midler er aktuelt ved sykdom som følge av CMV-infeksjon hos immunsvekkede eller immunsupprimerte pasienter. Flere legemidler er tilgjengelig i dag (bl.a. ganciklovir, valganciklovir, foscavir, cidofovir) som benyttes som virustatisk behandling for disse pasientene (3).

Maribavir er et nytt legemiddel for virustatisk behandling hos pasienter som har refraktær infeksjon med CMV etter transplantasjon. Markedsføringstillatelse og endelig indikasjonssordlyd er ennå ikke gitt.

Bestillerforum RHF besluttet 14.02.2022: *En forenklet metodevurdering med en vurdering av effekt og sikkerhet (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for maribavir til behandling av refraktær infeksjon med cytomegalovirus etter transplantasjon. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS (3).*

Legemiddelkostnader (inkl. mva.)

Ikke kjent

Finansieringsordning:

Sykehus (H-resept)

Markedsføringstillatelse (MT):

Under vurdering i EMA

Leveringstid:

Ikke kjent

Legemiddelverkets vurdering av bestillingens/innspillets relevans/egnetthet:Bakgrunn/forslag:

Produsent av maribavir, Takeda, har i et innspill datert 04.04.2022 bedt Bestillerforum RHF revurdere metodevurderingsløp fra løp D til et løp C.

Legemiddelverkets vurdering

Takeda gav innspill til Bestillerforum RHF i forkant av møtet den 14.02.2022, og dette inngikk i det saksgrunnlaget som lå til grunn når det ble bestilt et løp D, samt at det ble gitt innspill i forbindelse med utarbeidelse av metodevarselet. Legemiddelverket kan ikke se at det fremkommer nye opplysninger i innspillet gitt 04.04.2022 som ikke allerede ble dekket av de opprinnelige innspillene.



Bestillerforum RHF har bestilt et metodevurderingsløp D, som i likhet med løp C, har som hensikt å utarbeide et grunnlag for å kunne vurdere prioriteringskriteriene.

Kilder:

1. Folkehelseinstituttet, Cytomegalovirusinfeksjon - veileder for helsepersonell. Lenke: [Cytomegalovirusinfeksjon - FHI](#)
2. Metodevarsel – Maribavir. Lenke: [Sak xxx-22 ID2022 025 Maribavir CMV \(metodevarsel\).pdf \(nyemetoder.no\)](#)
3. Bestillerforum RHF 14.02.2022 – Sakspapirer. Lenke: [OFFENTLIGE SAKSPAPIRER Bestillerforum 14.02.2022.pdf \(nyemetoder.no\)](#)

Saksnummer: 100-22.

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder
Dato:	12.05.2022

Oppdrag: ID2021_045 Vosoritide til behandling av akondroplasi. Innspill fra firma om behov for endring av løp og innspill fra Norsk interesseforening for kortvokste (NiK).

Hva saken omhandler:

- Sak 083-22 i april møtet i Bestillerforum hadde sitt utgangspunkt i et innspill fra BioMarin, som er innehaver av markedsføringstillatelsen for vosoritide. BioMarin argumenterer i innspillet for at en kostnad-nytte-analyse etter deres mening ikke er egnet metode for å metodevurdere vosoritide. Etter at sakspapirene var sendt ut kom det både et innspill og en anmodning fra Norsk interesseforening for kortvokste (NiK), og følgende står i protokollen (foreløpig versjon) fra møtet i Bestillerforum for nye metoder den 25.04.2022, sak 083-22:

«Saken på agendaen i dagens møte har sitt utgangspunkt i et innspill fra firma. Norsk interesseforening for kortvokste (NiK) har sendt et innspill til saken etter at sakspapirene til møtet var sendt ut. NiK anmoder i e-post 25.04.2022 om at saken utsettes til maimøtet i Bestillerforum for nye metoder slik at også deres innspill kan inkluderes i sakspapirene.

Beslutning

Saken utsettes.»

- I sakspapirene til møtet i Bestillerforum nå i mai er innspillet/brevet fra NiK som ble mottatt 20.04.2022 inkludert i sin helhet. Sakspapirene inkluderer dessuten ytterligere et brev og et innspillsskjema fra NiK som er mottatt 09.05.2022. Statens legemiddelverk har utarbeidet en oppdatert egnethetsvurdering.
- Bestillerforum bes om å ta stilling til om det skal foretas noen endringer i det oppdrag som foreligger og/eller om det eventuelt er behov for ytterligere beslutninger og presiseringer.

Vedlegg til saken

Vedlegg A: Innspill fra firma (som var utgangspunktet til sak 083-22)

Vedlegg B: Innspill fra Nik 20.04.2022. (Brev 1 av 2)

Vedlegg C: Innspill fra Nik 09.05.2020. Innspillskjema

Vedlegg D: Innspill fra Nik 09.05.2022. (Brev 2 av 2)

Vedlegg E. Oppdrag ID2021_045. Egnethetsvurdering fra SLV_oppdatert

Nye metoder: Innspill til metoder (forslag/metodevarsler/oppdrag)

Alle har anledning til å komme med tilleggsopplysninger til en metode som er foreslått for nasjonal metodevurdering. Det er ønskelig at innspill kommer inn så tidlig som mulig i prosessen, fortrinnsvis før behandling i Bestillerforum RHF.

Bruk dette skjemaet for å gi innspill til forslag, metodevarsler og oppdrag. På nyemetoder.no vil nye forslag/metodevarsler ha statusen «Forslag mottatt/åpent for innspill» før behandling i Bestillerforum RHF. Utfylt skjema sendes nyemetoder@helse-sorost.no.

NB: Punkt 1-3 og 11 fylles ut av alle. Punkt 4-9 fylles ut avhengig av rolle og kjennskap til metoden.

Jeg er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet på nyemetoder.no (kryss av): ☒

Har du informasjon du mener ikke kan offentliggjøres, ta kontakt med sekretariatet før innsending.

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

1.Hvilken metode gjelder innspillet?	
Metodens ID nummer*:	ID2021_045
Metodens tittel:	Vosoritide til behandling av akondroplasi

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

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

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

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

Disease description

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

Epidemiology

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

Symptoms and burden of disease

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

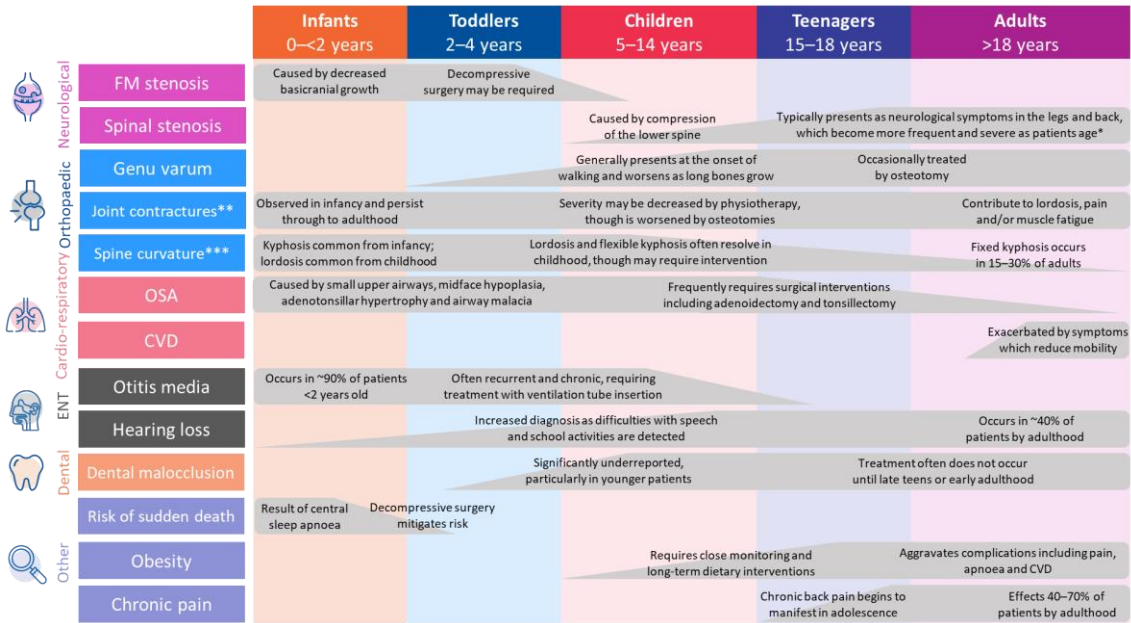
Patients with achondroplasia are often unable to independently conduct activities of daily living such as self-care and hygiene tasks, largely related to impaired mobility and reach [8]. Many patients also face chronic pain because of their symptoms, which further impairs functional independence and places a burden on everyday life .A population-based study on Norwegian community-dwelling adults with genetically confirmed achondroplasia showed that symptomatic spinal stenosis (SSS) was highly prevalent in Norwegian adults with achondroplasia, with symptom onset at young age, and multiple spinal levels affected. The presence of SSS was associated with reduced walking distance, activity limitations, and more pain [9].

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

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

[16-18]. For achondroplasia patients who survive into adulthood, the average life expectancy is approximately 10 years shorter than the general population, and mortality associated with heart disease is estimated to be more than 10 times greater amongst young adults with achondroplasia compared with average stature individuals [16, 17].

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



Source: Pauli et al. 2019 [1]

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

Vosoritide

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

Vosoritide is an analogue of CNP, which down-regulates aberrant FGFR3 signalling in chondrocytes and helps to restore normal physiology of bone growth. Vosoritide is a stabilised version of naturally occurring CNP engineered to retain the activity and specificity of the naturally occurring peptide on bone growth but resist degradation and have a longer half-life. It was developed to counteract the effects caused by the activating FGFR3 gene mutation in achondroplasia by initiating intracellular signals that ultimately inhibit the overactive FGFR3 pathway.

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

Vosoritide clinical programme

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

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

Design of studies

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

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

Results

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

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

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

Design of studies

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

Results

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

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

Justification for not undertaking a CUA for vosoritide

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

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

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

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

Nærmere informasjon om metoden og innspill til PICO*

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

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

Er metoden i bruk utenom kliniske studier i dag:

No, only in clinical trials

Fra hvilket tidspunkt har den vært i bruk:

Not applicable

Hvor er eventuelt metoden i bruk:

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

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

Beskriv kortfattet:

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

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

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

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

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

Beskriv kortfattet:

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

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

Hva kan oppfattes som en fordel for pasienter og brukere med denne metoden sammenlignet med aktuelle alternativer? Hvilke endepunkter/resultater av behandlingen er det aktuelt å måle? Beskriv kortfattet:

The assessment route should be focused on clinical effectiveness and budget impact of introducing vosoritide to Norway. As a genetic disease which is easily identified and diagnosed at birth, budget impact can be calculated with relative precision.

The below outcomes should be considered:

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

- Other (social and education consequences of impact of achondroplasia on Activities of Daily Life)

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

8. Spesielt for medisinsk utstyr (besvares av leverandør): CE-merking

Foreligger det CE-merking for bruksområdet som beskrives i metoden? I så fall angi type og tidspunkt:

Not applicable

9. Spesielt for legemidler (besvares av leverandør): Markedsføringstillatelse (MT)

Har legemiddelet MT for indikasjonen som omfattes av metoden? Angi i så fall tidspunkt eller ventet tidspunkt for MT:

Yes, granted on 26 August 2021

10. Andre kommentarer

11. Interesser og eventuelle interessekonflikter

Beskriv dine relasjoner eller aktiviteter som kan påvirke, påvirkes av eller oppfattes av andre å ha betydning for den videre håndteringen av metoden som det gis innspill på (for eksempel: økonomiske interesser i saken, oppdrag eller andre bindinger).

Beskriv kortfattet:

Mattias Janzen is an employee of BioMarin, manufacturer and authorization holder for Voxzogo (vosoritide).

References

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

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

20. Agency, E.M., *Summary of Product Characteristics, Voxzogo* 2021.
21. Savarirayan, R., et al., *Once-daily, subcutaneous vosoritide therapy in children with achondroplasia: a randomised, double-blind, phase 3, placebo-controlled, multicentre trial*. The Lancet, 2020. **396**(10252): p. 684-692.
22. *NCT01603095, 111-901, Natural History Study*. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01603095>.
23. Savarirayan, R., et al., *Rationale, design, and methods of a randomized, controlled, open-label clinical trial with open-label extension to investigate the safety of vosoritide in infants, and young children with achondroplasia at risk of requiring cervicomedullary decompression surgery*. Sci Prog, 2021. **104**(1): p. 368504211003782.
24. Savarirayan, R., et al., *C-Type Natriuretic Peptide Analogue Therapy in Children with Achondroplasia*. N Engl J Med, 2019. **381**(1): p. 25-35.
25. Hoover-Fong, *Vosoritide for Children with Achondroplasia: A 60-month update from an ongoing Phase 2 clinical trial*, in *CMG Annual Clinical Genetics Meeting*. 2021.
26. EMA, *Voxzogo: EPAR- Public Assessment Report*. 2021.
27. O'Hara, J., et al., *Evidence of a disability paradox in patient-reported outcomes in haemophilia*. Haemophilia, 2021. **27**(2): p. 245-252.



Til: Bestillerforum, Nye Metoder

Oslo, 20. februar 2022

Statens Legemiddelverk

Fra: Norsk Interesseforening for Kortvokste (NiK)
Stallerudveien 89
0693 OSLO

Sak 067-21 (ID2021_045) – Voxzogo (Vosoritide) til behandling av akondroplasi - Henstilling om rask godkjenning av medikament barn med akondroplasi i Norge.

Innledning

Det vises til sak 067-21 (ID2021_045), herunder den forestående kost-nyttevurderingen av medikament Voxzogo (tidligere Vosoritide) til behandling av barn med akondroplasi (kortvoksthet) i Norge.

På vegne av barn med akondroplasi henstiller vi sterkt til at nevnte medikament godkjennes så raskt som mulig for bruk i Norge. Medikamentet gir barna våre en historisk mulighet til å vokse tilnærmet normalt. En formidabel verdi for de svært få barna og familiene det gjelder, blant annet større funksjonalitet, mindre smerte og mer selvstendighet. Medikamentet er godkjent i EU og allerede tatt i bruk i mange andre land. Nå må vi la norske barn med akondroplasi få muligheten til å utvikle seg på samme måte.

Bakgrunn

Norsk Interesseforening for Kortvokste (NiK) er en landsomfattende organisasjon som arbeider for bedre levevilkår for mennesker med diagnoser som fører til veksthemning, herunder den sjeldne genetiske diagnosen akondroplasi. Akondroplasi er den vanligste årsaken til kortvoksthet med forandringer i skjelettet (skjelettdysplasi). Barn med akondroplasi har forsinket motorisk utvikling, men den intellektuelle utviklingen er normal. Typiske trekk for tilstanden er ekstremt hemmet og disproporsjonal vekst med korte armer og ben sammenlignet med resten av kroppen. Gjennomsnittlig slutt høyde er 125 cm og 133 cm for henholdsvis kvinner og menn. Akondroplasi innebærer i mange tilfeller mange andre alvorlige komplikasjoner som blant annet foramen magnum stenose, spinal stenose, søvnapnè, samt kroniske smertetilstander pga. feilstillinger i rygg og underekstremiteter.

<https://www.nature.com/articles/s41574-021-00595-x#Sec30>

For utdypende redegjørelse av tilstanden henvises til metodevarselet i sak 067-21 (ID2021_045), herunder redegjørelser fra BioMarins representant Mattias Janzen og Lege Svein Fredwall, [Sak 067-21 \(ID2021_045\) Bestillerforum](#).

Som redegjort for i saksunderlaget til sak 067-21 har det hittil ikke vært noen tilgjengelig behandling for den underliggende årsaken (genmutasjonen) til tilstanden. Tiltak har derfor handlet om tilrettelegging og behandling av de mange komplikasjoner som følger sykdommen, samt smertefulle og inngripende forlengelsesoperasjoner som i mange tilfeller innebærer at barna/ungdommene passiveres og faller ut av sosiale sammenhenger i mange viktige år mens operasjonsprosessene

foregår. Det anslås at ca 50% av barn/ungdom med akondroplasi i Norge gjennomfører slike operasjoner.

Banebrytende medikament - Voxzogo

På denne bakgrunnen er det intet mindre enn banebrytende at det de siste årene er utviklet et medikament (Voxzogo) som langt på vei løser veksthemmingen som følger med diagnosen. Gjennom studier som er publisert i tre anerkjente tidsskrifter¹ er det dokumentert at medikamentet er trygt og at det fremmer vedvarende økt vekst på barn i vekstsonen: Barn uten akondroplasi vokser ca. 6-10 cm i året, mens barn med diagnosen vokser ca. 4 cm. Nevnte studier dokumenterer at medikamentet bidrar til å svekke effekten av genmutasjonen som hemmer veksten på en slik måte at barna vokser omtrent 1,5 cm ekstra årlig. Barna som får anledning til å ta en slik medisin vil nærme seg normal årlig vekst. Medikamentet har også en positiv effekt på proporsjonene (mellom for eksempel torso og bein/armer).

Med andre ord er dette et fantastisk gjennombrudd som vi unner norske barn å få ta del av så raskt som mulig.

Siden saken var oppe til vurdering hos Bestillerforum den 22. mars 2021 har den blitt godkjent i European Medicines Agency (EMA, 26.08.2021)² (**Vedlegg 1**), samt godkjent i USA av the U.S. Food and Drug Administration (FDA, 19.11.2021). Videre forelå det i etterkant resultatet av extended study Fase III, som dokumenterer vedvarende vekstøkning etter første året med behandling, jf. [Genet Med 2021, Fase III \(extended study\)](#) (**Vedlegg 2**).

Formidabel nyttverdi for barna det gjelder

På vegne av de svært få barna dette gjelder henstiller vi til at medisinen blir godkjent i Norge og at dette skjer raskt. Dette er en livsendrende behandling for en svært utsatt gruppe barn som hittil har vært henvist til et liv med et utall helsemessige, funksjonelle og psykososiale utfordringer. Nytteverdien for barna dette gjelder vil utvilsomt være formidabel. Vekstøkningen vil med all sannsynlighet føre med seg stor verdi psykososialt og funksjonelt, samt gjøre at barna/foreldrene slipper å ta stilling til om barna skal ta invaderende og smertefulle forlengelsesoperasjoner som typisk vil kunne sette dem på sidelinjen av ungdomslivet i flere år. Barna vil kunne være mer selvstendig i sine daglige aktiviteter som å kle på seg, vaske håret, åpne dører, benytte toaletter, alt dette forhold som kan være krevende for mennesker med akondroplasi pga. korte armer og bein. Barna vil også, etter all sannsynlighet, kunne gå eller løpe lenger med rettere bein og med mindre smerte.

Det er også viktig å understreke verdien av at medikamentet, i tillegg til å virke på vekst mht. makshøyde, også reduserer disproporsjonaliteten ved at armer og bein blir forholdsmessig lengre enn hvis ubehandlet. Det faktum at personer med akondroplasi ikke bare har korte bein og armer, men uforholdsmessig korte i forhold til resten av kroppen er en viktig del av det store bildet og fører i seg selv til en rekke problemer som det har formidabel verdi å slippe: Foruten funksjonsnedsettelse enten på grunn av disproporsjonalitet i seg selv eller i kombinasjon med total vekstmangel, fører dette i tillegg til andre plager også ofte til belastningsskader på grunn av feilbelastninger på bein og muskulatur som man ikke ville hatt dersom man hadde normale kroppsproporsjoner. Dette kan gi smertepager og ytterligere nedsatt funksjonsevne av typer som friske ikke får, eller ikke opplever før de blir gamle. Disproporsjonaliteten kan også være problematisk mht. personlig hygiene, klær som ikke passer, og mye mer.

¹ [NEJM - Fase II](#), [Lancet 2020 Fase III](#), [Genet Med 2021, Fase III \(extended study\)](#)

² [Vosoritide: First Approval - PubMed \(nih.gov\)](#)

Idet medikamentet virker på selve årsaken til diagnosen, er det dessuten sannsynlig at medikamentet vil ha positive effekter på de mange alvorlige komplikasjoner som følger med tilstanden også utover selve veksthemmingen. I **vedlegg 3** følger en artikkel om en studie (Savarirayan et al. 2021) som nettopp tar dette utgangspunktet. Fra artikkelen hitsettes:

Since most of the growth of the foramen magnum is achieved in the first 2 years of life, vosoritide might be of benefit in young children with achondroplasia, by increasing the growth of the foramen magnum, through its stimulatory effects on endochondral ossification. Vosoritide therapy may consequently reduce the risk of cervico-medullary compression, the morbidity and mortality associated with cervicomedullary compression, and the need for surgical decompression. Similarly, since the growth of the spinal canal is completed by 9 years of age, increased growth of the spinal canal during the first years of life, may also significantly reduce spinal morbidity later in life.

Vurderingsmetode

Vi stiller spørsmål ved hvorfor Bestillerforum landet på å benytte Metode C (Kostnad-nytte) når representant for leverandør (BioMarin) anførte at denne metoden ikke er best egnet i dette tilfellet. I BioMarins v/Mattias Janzen innlegg fra mars 2021 pekes det på at mennesker med akondroplasi krever livslang oppfølging som i de fleste sammenhenger har økonomiske og sosiale kostnader som ikke direkte treffer helsesystemet og dermed er vanskelig å fange opp i en ren kostnadseffektivitetsanalyse, jf. [Sakspapirer fra Nye Metoder mars 2021](#).

I nytt innlegg av mars 2022 har BioMarin v/ nevnte Janzen anket Bestillerforums beslutning om metodevalg, jf. [Anke fra BioMarin mars 2022](#). I ankens punkt 3 redegjøres Grundig for hvorfor medikamentet ikke bør vurderes ved Kostnad-Nytte-metodikk (Cost Utility Analysis, CUA). Fra anken hitsettes:

“The key reasons a CUA would be an inappropriate assessment method are below: ‘

- *the nature of achondroplasia being a rare disease with only very few patients in Norway*
- *limited clinical expertise in Norway with vosoritide treatment*
- *the uncertainty associated with the lack of long-term evidence v. 1.0 – 21.02.2020 Side 2 av 10*
- *the uncertainty due to the life-long nature of the disease where clinical evidence is captured for only a limited period of time*
- *the challenges of capturing long term QoL benefits and long-term cost benefits; most of the benefit on disease burden will be experienced in the longer term and will be thus end up being discounted out and therefore not accurately represented or reflected in a CUA”*

Vi ber vurdert om slik Metode C, kost-nytte-vurdering, er best egnet i et tilfelle hvor det er tidskritisk å få pasienter i gang med behandlingen og det ikke fra før finnes noen adekvat behandling i dag på en sjelden og svært alvorlig diagnose. Det følger av myndighetenes vurdering av systemet for metodevurderinger, jf. [2021 Evaluering Nye Metoder](#) kapittel 7.1.2 at Metode C «er aktuell der en ny metode sammenliknes med en annen som allerede er i bruk».

Selv om det ikke ennå er bevist at medikamentet virker på andre komplikasjoner enn veksthemmingen er det stor sannsynlighet for at den nettopp vil gjøre det. Det er ikke rimelig at barna som trenger å vokse nå skal vente – gå irreversibelt glipp av vekst – på at studiene har virket så lenge at også flere nytteverdier er bevist for de få barna dette rammer. Å kunne ta et medikament som sannsynligvis sikrer vekst på mellom 10-20 cm gir innebærer formidabel nytteverdi for en

gruppe hvor ekstrem veksthemming i seg selv er årsaken til gruppens mange psykososiale og helsemessige utfordringer.

Som redegjort for av BioMarin i ovennevnte innlegg frykter vi at den reelle nytteverdien undervurderes i en sjablongmessig analyse av kostnadseffektivitet. Vi ber vurdert om det er mer rimelig og treffende å benytte en mer individuelt tilpasset og forenklet metode (metode D) for en slik sjelden, alvorlig diagnose hvor det nå foreligger et medikament som beviselig virker på selve årsaken til diagnosen.

At barn med akondroplasi (og foreldrene deres) opplever mange andre utfordringer enn de rent medisinske, og som er vanskelig å fange opp i kost-nyttevurderingen det legges opp til, underbygges av en helt ny og grundig artikkel om diagnosen, se **vedlegg 4-** Shediach et al «*Experiences of children and adolescents living with achondroplasia and their caregiver*». I artikkelen beskrives og dokumenteres store utfordringer knyttet til hygiene/toalettbesøk, kle på seg, ikke rekke opp til lysbrytere og dørhåndtak mv, problemer med å være med på utflukter og turer, men også ekstra tidsbruk for foreldrene, bekymringer om fremtiden, og at barna blir mer avhengig av sine foreldre og mindre selvstendige mv. Utfordringene med å være kortvokst gjelder hele livet. Mange har utfordringer i forhold til daglige gjøremål som handling, husarbeid, benytte offentlig kommunikasjon og offentlige toaletter, og delta i arbeidslivet. Mange utsettes også for mobbing, stigmatisering, vold og diskriminering, og beskriver ubehaget av alltid å bli stirret på og snakket om. Studier har også vist at mange kortvokste har dårlig selvbilde og sliter med sosial isolasjon og psykiske helseplager som angst og depresjon.

Det er essensielt at det nå velges en metode som på en egnet måte fanger opp den reelle verdien det vil ha for de få barna og familiene det gjelder når det nå foreligger et medikament som langt på vei løser selve kjernen til problemene, nemlig ekstremt hemmet og disproporsjonal vekst.

Tidskritisk behandling

Det er tidskritisk at behandlingen settes i gang i Norge for barn fra og med 2 årsalderen så raskt som mulig. Disse barna er i vekstsonen nå. For hver måned norske myndigheter venter med å godkjenne medikamentet i Norge fratas samtidig barna muligheten til å strekke seg opp mot samfunnets ulike dørhåndtak.

Medikamentet er foreløpig priset høyt, men vi peker på at denne kun er aktuell for svært få barn i Norge. Det fødes kun 2-3 barn hvert år med diagnosen, www.sunnaas.no/TRS, så den aktuelle pasientgruppen vil være mellom 30-45 barn mellom 2-18 år. Vi ber om at kostnadsbildet vurderes på bakgrunn av den formidable nytteverdien denne vil ha for et svært begrenset antall aktuelle pasienter.

Medikamentet er allerede godkjent og tatt i bruk i flere europeiske land. Norge er et fantastisk land som i utgangspunktet skal ta vare på de mest utsatte barna. Det kan ikke være slik at det skal være en ulempe for barn med akondroplasi å være født i Norge.

På denne bakgrunnen ber vi om å bli oppdatert på status i saken, samt henstiller til at medikamentet raskt godkjennes for bruk i Norge.

Med vennlig hilsen


Asne Alstad Hanto

Leder, Norsk Interesseforening for Kortvokste

FULL TEXT LINKS

Review [Drugs](#). 2021 Nov;81(17):2057-2062. doi: 10.1007/s40265-021-01623-w.

Vosoritide: First Approval

[Sean Duggan](#)¹

Affiliations

PMID: 34694597 DOI: [10.1007/s40265-021-01623-w](#)

Abstract

Vosoritide (VOXZOGO[®]) is a modified recombinant human C-type natriuretic peptide (CNP) analogue, being developed by BioMarin Pharmaceutical for the treatment of achondroplasia. Achondroplasia is caused by a gain-of-function mutation in the fibroblast growth factor receptor 3 gene (FGFR3), which is a negative regulator of bone growth. Vosoritide acts to restore chondrogenesis through its binding to natriuretic peptide receptor B (NPR-B), resulting in the inhibition of downstream signalling pathways of the overactive FGFR3 gene. Vosoritide was approved in August 2021 in the EU for the treatment of achondroplasia in patients aged ≥ 2 years whose epiphyses are not closed; the diagnosis of achondroplasia should be confirmed by appropriate genetic testing. The drug is also under regulatory review in the USA for the treatment of achondroplasia and clinical development is underway in several countries. This article summarizes the milestones in the development of vosoritide leading to this first approval for achondroplasia in patients aged ≥ 2 years whose epiphyses are not closed.

© 2021, The Author(s), under exclusive licence to Springer Nature Switzerland AG.

Related information

[MedGen](#)[PubChem Compound \(MeSH Keyword\)](#)

LinkOut – more resources

Full Text Sources

[Springer](#)



Clinical Trial [Genet Med.](#) 2021 Dec;23(12):2443-2447. doi: 10.1038/s41436-021-01287-7.

Epub 2021 Aug 2.

Safe and persistent growth-promoting effects of vosoritide in children with achondroplasia: 2-year results from an open-label, phase 3 extension study

Ravi Savarirayan ¹, Louise Tofts ², Melita Irving ³, William R Wilcox ⁴, Carlos A Bacino ⁵, Julie Hoover-Fong ⁶, Rosendo Ullot Font ⁷, Paul Harmatz ⁸, Frank Rutsch ⁹, Michael B Bober ¹⁰, Lynda E Polgreen ¹¹, Ignacio Ginebreda ¹², Klaus Mohnike ¹³, Joel Charrow ¹⁴, Daniel Hoernschemeyer ¹⁵, Keiichi Ozono ¹⁶, Yasemin Alanay ¹⁷, Paul Arundel ¹⁸, Yumiko Kotani ¹⁹, Natsuo Yasui ¹⁹, Klane K White ²⁰, Howard M Saal ²¹, Antonio Leiva-Gea ²², Felipe Luna-González ²², Hiroshi Mochizuki ²³, Donald Basel ²⁴, Dania M Porco ²⁵, Kala Jayaram ²⁵, Elena Fischeleva ²⁶, Alice Huntsman-Labed ²⁶, Jonathan R S Day ²⁶

Affiliations

PMID: 34341520 PMCID: [PMC8327889](#) DOI: [10.1038/s41436-021-01287-7](#)

[Free PMC article](#)

Abstract

Purpose: Achondroplasia is caused by pathogenic variants in the fibroblast growth factor receptor 3 gene that lead to impaired endochondral ossification. Vosoritide, an analog of C-type natriuretic peptide, stimulates endochondral bone growth and is in development for the treatment of achondroplasia. This phase 3 extension study was conducted to document the efficacy and safety of continuous, daily vosoritide treatment in children with achondroplasia, and the two-year results are reported.

Methods: After completing at least six months of a baseline observational growth study, and 52 weeks in a double-blind, placebo-controlled study, participants were eligible to continue treatment in an open-label extension study, where all participants received vosoritide at a dose of 15.0 µg/kg/day.

Results: In children randomized to vosoritide, annualized growth velocity increased from 4.26 cm/year at baseline to 5.39 cm/year at 52 weeks and 5.52 cm/year at week 104. In children who crossed over from placebo to vosoritide in the extension study, annualized growth velocity increased from 3.81 cm/year at week 52 to 5.43 cm/year at week 104. No new adverse effects of vosoritide were detected.

Conclusion: Vosoritide treatment has safe and persistent growth-promoting effects in children with achondroplasia treated daily for two years.

© 2021. The Author(s).

Figures

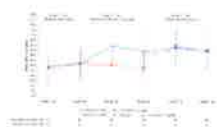


Fig. 1. Line plot of mean annualized...



Fig. 2. Line plot showing analysis of...

Related information

[Cited in Books](#)

[MedGen](#)

[MedGen \(Bookshelf cited\)](#)

[PubChem Compound \(MeSH Keyword\)](#)

LinkOut - more resources

Full Text Sources

[Elsevier Science](#)

[Europe PubMed Central](#)

[PubMed Central](#)

Medical

[Genetic Alliance](#)

Rationale, design, and methods of a randomized, controlled, open-label clinical trial with open-label extension to investigate the safety of vosoritide in infants, and young children with achondroplasia at risk of requiring cervicomedullary decompression surgery

Science Progress

2021, Vol. 104(1) 1–19

© The Author(s) 2021

Article reuse guidelines:

sagepub.com/journals-permissions

DOI: 10.1177/00368504211003782

journals.sagepub.com/home/sci

Ravi Savarirayan¹ , Melita Irving², Wirginia Maixner¹, Dominic Thompson³, Amaka C Offiah^{4,5}, Daniel JA Connolly⁵, Ashok Raghavan⁵, James Powell⁶, Marcin Kronhardt⁷, George Jeha⁶, Sajda Ghani⁷, Elena Fischeleva⁷ and Jonathan RS Day⁷

¹Murdoch Children's Research Institute, Royal Children's Hospital, and University of Melbourne, Parkville, Victoria, Australia

²Guy's and St. Thomas' NHS Foundation Trust, Evelina Children's Hospital, London, UK

³Department of Paediatric Neurosurgery, Great Ormond Street Hospital for Children NHS Foundation Trust, London UK

⁴Department of Oncology and Metabolism, University of Sheffield, Sheffield, UK

⁵Sheffield Children's NHS Foundation Trust, Sheffield Children's Hospital, Sheffield, UK

⁶BioMarin Pharmaceuticals Inc., Novato, CA, USA

⁷BioMarin (U.K.) Limited, London, UK

Corresponding author:

Ravi Savarirayan, Murdoch Children's Research Institute, Royal Children's Hospital, University of Melbourne, 50 Flemington Road, Parkville, Victoria 3052, Australia.

Email: ravi.savarirayan@vcgs.org.au



Creative Commons Non Commercial CC BY-NC: This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>)

which permits non-commercial use, reproduction and distribution of the work without further permission provided the original work is attributed as specified on the SAGE and Open Access pages (<https://us.sagepub.com/en-us/nam/open-access-at-sage>).

Abstract

Achondroplasia causes narrowing of the foramen magnum and the spinal canal leading to increased mortality due to cervicomedullary compression in infants and significant morbidity due to spinal stenosis later in adulthood. Vosoritide is a C-natriuretic peptide analogue that has been shown to improve endochondral ossification in children with achondroplasia. The objective of this trial is to evaluate the safety of vosoritide and whether vosoritide can improve the growth of the foramen magnum and spinal canal in children that may require decompression surgery. An Achondroplasia Foramen Magnum Score will be used to identify infants at risk of requiring decompression surgery. This is a 2-year open label randomized controlled trial of vosoritide in infants with achondroplasia ages 0 to ≤ 12 months. Approximately 20 infants will be randomized 1:1 to either open label once daily subcutaneous vosoritide combined with standard of care or standard of care alone. The primary and secondary aims of the study are to evaluate the safety and efficacy of vosoritide in children with cervicomedullary compression at risk of requiring decompression surgery. The trial will be carried out in specialized skeletal dysplasia treatment centers with well established multidisciplinary care pathways and standardized approaches to the neurosurgical management of cervicomedullary compression. After 2 years, infants randomized to standard of care alone will be eligible to switch to vosoritide plus standard of care for an additional 3 years. This pioneering trial hopes to address the important question as to whether treatment with vosoritide at an early age in infants at risk of requiring cervicomedullary decompression surgery is safe, and can improve growth at the foramen magnum and spinal canal alleviating stenosis. This in turn may reduce compression of surrounding structures including the neuraxis and spinal cord, which could alleviate future morbidity and mortality.

Trial registrations: ClinicalTrials.gov, NCT04554940; EudraCT number, 2020-001055-40

Keywords

Clinical trials, skeletal dysplasia, precision therapy, genetics, achondroplasia

Background

Achondroplasia, the most common form of disproportionate short stature, is a rare condition, with a prevalence of between 1/15,000 (www.orpha.net) and 1/25,000.¹ The condition is caused by a gain-of-function pathogenic variant in the fibroblast growth factor receptor 3 gene (*FGFR3*) that constitutively activates the mitogen-activated protein kinase (MAPK) via the p38 and extracellular signal-regulated kinase (ERK) pathways in chondrocytes, which inhibits endochondral ossification.² Achondroplasia is *de novo* in the majority of cases (80%), and the most common variant is the p.(Gly380Arg) substitution in the region encoding the transmembrane domain of *FGFR3*.³ *FGFR3* is one of many physiological regulators of linear bone growth and normally functions as an inhibitor, acting negatively on both proliferation and terminal differentiation of chondrocytes, which are integral to endochondral bone formation, the principal means for long-bone growth.⁴

In infancy and early childhood, the most important medical challenge driving morbidity and mortality is narrowing of the foramen magnum, which has been implicated in an excess of sudden deaths in children with achondroplasia under age 4 years.^{5,6} The foramen magnum is narrow in all individuals with achondroplasia but individuals with signs and symptoms of cervicomedullary compression at the

level of the foramen magnum tend to have critically stenosed foramen magnum dimensions.⁷ The foramen magnum lies completely within the occipital bone and its margins form and grow by endochondral ossification and are uniformly affected in achondroplasia. Pathological foramen magnum stenosis, as seen in achondroplasia, is postulated to be secondary to hypertrophy of the occipital rim, overgrowth of the opisthion and abnormal position and premature closure of skull base synchondroses.⁸ Stenosis of the foramen magnum has the potential to compromise the neural and vascular structures passing through this region and poses significant medical risks to all children born with this condition. Compression of vital brain-stem structures including central respiratory centers, cranial nerve nuclei and cranial nerves can occur resulting in disordered breathing. Centrally mediated apnea, a recognized complication of foramen magnum stenosis, is a likely contributory factor to the increased risk of sudden unexpected death in infancy, which is reported to be as high as 7.5% in infants with achondroplasia.^{6,9}

The base of the skull surrounding the foramen magnum has several synchondroses and these close at an earlier age in children with achondroplasia.¹⁰ Unlike long bones, the foramen magnum attains 70%–80% of its final transverse and sagittal diameter by 1 year of age and, although it continues to grow into adulthood, the rate is much slower. In average-stature children, the entire extent of growth of the foramen magnum is around 1.5 cm in the transverse diameter and 2.4 cm in the sagittal diameter.⁷ In infants with achondroplasia, the growth of the foramen magnum is significantly slower. The foramen magnum is small at birth and grows at a significantly slower rate during the first 2 years, particularly in the transverse diameter, as compared with average-statured children.^{7,11–13} Increasing the growth rate of the foramen magnum in infancy could therefore be a crucial advance in the clinical management of children with achondroplasia, but the challenges of identifying those infants at greatest risk and initiating treatment as soon after birth as possible and at least before 2 years of age remain formidable.

Later in life, medical complications associated with the thoraco-lumbar spine tend to be more prominent than those associated with the cervical spine.¹⁴ Short pedicles, ligamentous thickening and kyphotic deformity compromise the caliber of the spinal canal resulting in reduced space for the spinal cord and the cauda equina.¹⁵ Exaggerated lumbar lordosis, anterior vertebral body wedging, and thickening of the pedicles and laminae are additional factors that mean that the spinal canal is one-third to one-half of the size of the canal in an individual of average stature. These features collectively contribute to a narrowed spinal canal as well as adjacent spinal foramina resulting in a clinical picture of myelopathy and radiculopathy.

Spinal growth is the product of more than 130 growth plates.¹⁶ The neurocentral synchondroses in the spine are located at the junction of the pedicle and the vertebral body and are important in the growth of the vertebral body and the posterior arch. In average stature children, the neurocentral synchondroses fuse at approximately 9 years of age, and by 5 years of age the spinal canal has already grown to approximately 95% of its final size.¹⁶ In children with achondroplasia the final size

of the spinal canal is achieved even earlier. Therefore, similarly to the foramen magnum, increasing the growth rate of the spine in infancy could be another crucial step forward in the clinical management of achondroplasia potentially benefitting these individuals throughout their adult lives as well.

Current standard of care

Achondroplasia typically presents in the last trimester or at birth, so recognition by neonatal and general pediatricians of early complications is important. Despite efforts to publish expert consensus driven clinical guidelines, there is a lack of alignment surrounding the need for and optimal timing and choice of screening modality for cervicomedullary compression in infants with achondroplasia.^{8,15,17,18} The American Academy of Pediatrics recommends either CT or MRI to evaluate changes at the foramen magnum in all infants with achondroplasia.¹⁵ However, more recently best practice guidance based on expert consensus recommended that MRI scans should be reserved for those infants with either an abnormal detailed clinical neurological history and examination (performed every 2 months for the first year of life), or polysomnography abnormalities suggestive of foramen magnum stenosis.¹⁸ Abnormal neurological manifestations of foramen magnum stenosis include hypotonia, motor delay, feeding, and sleep disorders, and clinical features of myelopathy such as hyper-reflexia and ankle clonus, which when present strongly predict the need for decompression surgery in the infant population.^{9,19} Neurological sequelae, however, are a late manifestation of high cervical spinal cord compression and considerable experience of what is “normal” in achondroplasia is required to determine what constitutes clinically significant findings. Studies examining the predictive value of polysomnography or cardiorespiratory sleep study parameters in the identification of foramen magnum stenosis in children with achondroplasia suggest low screening sensitivity.^{20,21} Neurosurgical opinion regarding the need for surgery in the face of foramen magnum stenosis in achondroplasia remains inconsistent and practice varies significantly between different centers, with rates of cervicomedullary decompression ranging from 4.6% to 43%.^{22,23} While the outcome of neurosurgical intervention is generally favorable, severe complications, such as cerebrospinal fluid leakage, vascular injury, and worsening neurological function, are well recognized.²⁴

Having overcome the risks of surgery associated with foramen magnum stenosis and cervicomedullary compression, as children with achondroplasia reach adolescence and adulthood, they become at risk of symptomatic spinal canal stenosis (particularly in the lumbar spine), which can lead to significant morbidity throughout adult life.^{4,14} By 20 years of age, approximately 20% have abnormal neurological signs. Back and leg pain occurs in up to 80% by the sixth decade of life.¹⁴ Worsening stenosis of the canal and foramina results in sensory dysfunction, radicular pain, neurogenic claudication, bladder dysfunction, and, in severe cases, fecal incontinence. About one-third require specialist laminectomy surgery for symptomatic spinal canal stenosis.⁴

Table 1. Achondroplasia foramen magnum score (AFMS).

AFM risk score	MRI determined classification
AFMS 0	Normal cranio-cervical junction (CCJ)
AFMS 1	Narrowed cranio-cervical junction with cerebrospinal fluid (CSF) surrounding the cord
AFMS 2	Loss of CSF signal surrounding the cord at the CCJ without cord remodeling
AFMS 2a	Loss of CSF signal posterior to the cord
AFMS 2b	Loss of CSF signal posteriorly and anteriorly
AFMS 2c	Loss of CSF signal posteriorly, anteriorly and at the sides
AFMS 3	Remodeling of the cord at the CCJ
AFMS 3a	CSF signal remains visible at the CCJ
AFMS 3b	No CSF signal is visible at the CCJ
AFMS 4	High T2 signal in the cord at the CCJ
AFMS 4a	CSF signal remains visible at the CCJ
AFMS 4b	No CSF signal is visible at the CCJ

Recently, an Achondroplasia Foramen Magnum Score (AFMS) has been proposed based on magnetic resonance imaging (MRI) of the cervicomedullary junction.²⁵ The advantage of such a scoring system is that it relies on the progressive effect of the decreased foramen magnum size on the neuraxis as opposed to measurement of the dimensions of the foramen magnum. The advantage of such a scale is that it is easily determined via objective MRI findings, is age independent and does not require normalization. Further details of the scale are shown in Table 1. This trial takes advantage of this easily qualifiable scoring system in order to evaluate the progression of the score overtime and compare the intervention and control groups.

C-natriuretic peptide and vosoritide

The binding of C-type natriuretic peptide (CNP) to its receptor, natriuretic peptide receptor 2 (NPR2), inhibits FGFR3 downstream signaling at the level of Raf-1 and is a potent stimulator of endochondral ossification.²⁶ CNP overexpression in a transgenic mouse model is associated with skeletal overgrowth, including of the axial and appendicular skeleton, craniofacial bones, and foramen magnum.²⁷ Similarly, overexpression of CNP in the liver leading to increased serum CNP concentrations as well as continuous CNP infusions also rescue the craniofacial abnormalities, skeletal, and foramen magnum abnormalities of an achondroplasia mouse model.^{28,29} Furthermore, pathogenic variants that result in overexpression of CNP in humans are also associated with enhanced skeletal growth, manifest by abnormally tall stature, supporting the hypothesis that systemic therapy with CNP should help ameliorate the skeletal phenotype of achondroplasia including at the foramen magnum.^{30–32}

Vosoritide is a recombinant CNP analogue that has been engineered to resist degradation by neutral endopeptidase, allowing for a longer half-life and an impact on endochondral ossification. Like CNP, vosoritide activates NPR2 signaling with subsequent inhibition of FGFR3 downstream signaling, leading to the promotion of chondrocyte proliferation and differentiation, and subsequent increased endochondral bone formation.

Vosoritide administration restored impaired bone growth in a mouse model of achondroplasia and improved bone growth in wild-type monkeys.³³ These promising animal data led to an open-label, phase 2 study of vosoritide in children aged 5 to 14 years with achondroplasia.³⁴ This study showed that vosoritide was generally well tolerated at the doses tested and led to increases in annualized growth velocity (AGV) that were maintained for up to 42 months. This study was followed by a pivotal, phase 3, randomized, placebo-controlled, double-blinded study of vosoritide in 121 children aged 5 to 18 years with achondroplasia, where 60 participants were administered vosoritide and 61 a matching placebo for 52 weeks.³⁵ This study confirmed the effectiveness of vosoritide through increasing AGV in the treated group as compared to the placebo group, with similar side effect profiles observed in treated and placebo groups.

Since most of the growth of the foramen magnum is achieved in the first 2 years of life, vosoritide might be of benefit in young children with achondroplasia, by increasing the growth of the foramen magnum, through its stimulatory effects on endochondral ossification. Vosoritide therapy may consequently reduce the risk of cervico-medullary compression, the morbidity and mortality associated with cervicomedullary compression, and the need for surgical decompression. Similarly, since the growth of the spinal canal is completed by 9 years of age, increased growth of the spinal canal during the first years of life, may also significantly reduce spinal morbidity later in life. The primary aim of this study is to evaluate the safety of daily subcutaneous vosoritide injections in infants and young children with achondroplasia who are at increased risk of requiring surgical intervention for cervicomedullary compression. The study will also explore the efficacy of vosoritide in preventing the need for decompression surgery and contribute to the understanding of the natural history of moderate foramen magnum stenosis (AFMS grades 2 and 3).

Trial design and patient eligibility criteria

This is a stratified, randomized, controlled, open-label clinical study to investigate the safety of vosoritide treatment in infants and young children with achondroplasia who are at risk of requiring cervicomedullary decompression surgery. Patients aged 0 to ≤ 12 months who have achondroplasia confirmed by genetic testing and who meet the study eligibility criteria will be able to enroll directly into the study. While the management of children with achondroplasia may vary among clinical centers worldwide, this study will utilize an achondroplasia foramen magnum stenosis risk score using MRI criteria to identify eligible children.²⁵ Patient selection

Table 2. Inclusion criteria.

Inclusion criteria
1. Parent(s) or guardian(s) willing and able to provide signed informed consent after the nature of the study has been explained and prior to performance of any research related procedure. 2. Have ACH, documented by genetic testing. 3. Are willing and able to perform all study procedures as physically possible. 4. Age 0 to ≤ 12 months, at study entry (Day 1). 5. Parent(s) or caregiver(s) are willing to administer daily injections to the patient and complete the required training. 6. Have evidence of cervicomedullary compression that “may” require surgical intervention defined as: ○ Baseline MRI assessment from central blinded evaluation showing at least one of the following findings: • Narrowing of the foramen magnum with loss of cerebrospinal fluid space surrounding the cord. • Narrowing of the foramen magnum with flattening of the cervical cord without T2 signal change. ○ Supported by (but not required for eligibility) the following findings: • Baseline physical examination • Gross or fine motor developmental milestone delay compared to expected for ACH (e.g. lifting head when lying on stomach). • Abnormal reflex (e.g. brisk reflex/abnormal clonus for age). • Weakness (e.g. opisthotonus). • Baseline sleep study Sleep apnea with a primary central component (e.g. not secondary to obstructive sleep apnea).
Exclusion criteria
1. Have hypochondroplasia or short-stature condition other than achondroplasia (e.g. trisomy 21, pseudoachondroplasia, etc.). 2. Have cervicomedullary compression that either does not require surgical intervention (e.g. foramen magnum narrowing with preservation of the cerebrospinal fluid space) or does require immediate surgical intervention (e.g. narrowing of the foramen magnum with cervical cord signal change). 3. Have any of the following: ○ Untreated congenital hypothyroidism or maternal history of hyperthyroidism. ○ Insulin-requiring neonatal diabetes mellitus. ○ Autoimmune inflammatory disease. ○ Inflammatory bowel disease. ○ Autonomic neuropathy.

(continued)

Table 2. Continued

Inclusion criteria
4. Have a history of any of the following: ○ Renal insufficiency. ○ Chronic anemia. ○ Baseline systolic blood pressure below age and gender specified normal range or recurrent symptomatic hypotension (defined as episodes of low blood pressure generally accompanied by symptoms [e.g. pallor, cyanosis, irritability, poor feeding]). ○ Cardiac or vascular disease, including the following: ● Cardiac dysfunction (abnormal echocardiogram determined to be clinically significant by investigator and medical monitor) at screening. ● Hypertrophic cardiomyopathy. ● Pulmonary hypertension. ● Clinically significant structural heart disease or valvular insufficiency (associated with symptoms or requiring intervention). ● Clinically significant cerebrovascular disease. ● Aortic insufficiency or other clinically significant valvular dysfunction. ● Clinically significant atrial or ventricular arrhythmias. 5. Have a clinically significant finding or arrhythmia that indicates abnormal cardiac function or conduction or QTc-Frederica ≥ 450 ms on screening ECG. 6. Current treatment with antihypertensive medications, ACE inhibitors, angiotensin II receptor blockers, diuretics, beta-blockers, calcium-channel blockers, cardiac glycosides, systemic anticholinergic agents, any medication that may impair or enhance compensatory tachycardia, drugs known to alter renal function that is expected to continue for the duration of the study. 7. Require any other investigational product prior to completion of the study period. 8. Have received another investigational product or investigational medical device within 30 days prior to Screening. 9. Have used any other investigational product or investigational medical device for the treatment of ACH or short stature at any time. 10. Require current chronic therapy with antihypertensive medication or any medication that, in the Investigator's judgment, may compromise the safety or ability of the patient to participate in this clinical study. 11. Have been treated with growth hormone, insulin-like growth factor I, or anabolic steroids in the 6 months prior to screening, or long-term treatment (>3 months) at any time. 12. Have had regular long-term treatment (>1 month) with oral corticosteroids (low-dose ongoing inhaled steroid for asthma, or intranasal steroids, are acceptable) prior to screening. 13. Have ever had prior cervicomedullary decompression surgery. 14. Have had a fracture of the long bones or spine within 6 months prior to screening. 15. Have aspartate aminotransferase (AST) or alanine aminotransferase (ALT) or total bilirubin $>1.5\times$ the upper limit of normal at Screening (except for patients with a known history of Gilbert's syndrome or transient indirect hyperbilirubinemia). 16. Have current malignancy, history of malignancy, or currently under work-up for suspected malignancy. 17. Have known hypersensitivity to vosoritide or its excipients. 18. Have a history of hip surgery or clinically significant hip abnormality in the 30 days prior to screening.

(continued)

Table 2. Continued**Inclusion criteria**

19. Have a condition or circumstance that, in the view of the Investigator, places the patient at high risk for poor treatment compliance or for not completing the study.

20. Have any concurrent disease or condition that, in the view of the Investigator, would interfere with study participation or safety evaluations, for any reason.

While vitamin D deficiency (Vitamin D concentration <37.5 nmol/L or <15 ng/ml) is not an exclusion criterion, it should be immediately treated with oral supplementation with 2000 IU daily and the value repeated 4 weeks to confirm normalization of serum concentrations. Once achieved daily maintenance dose is recommended.

If there is evidence of severe cervicomedullary compression, that “does” in the opinion of the Investigator require surgical intervention then the child is not eligible to enroll. For example, the presence of abnormal MRI T2 signal intensity at and immediately above and below the cervicomedullary junction should be considered high risk for requiring surgery and the child would not be a candidate for this trial.

for entry into the study will be at specialized skeletal dysplasia units that routinely perform MRI in infants with achondroplasia as per standard of care. Confirmation of patient eligibility for the study will be performed through an independent blinded central read of the MRI confirming that the patient has an AFMS of AFMS2 defined as, “narrowing of the foramen magnum with loss of cerebrospinal fluid space surrounding the cord” or AFMS3 defined as, “narrowing of the foramen magnum with flattening of the cervical cord without T2 signal change,”²⁵ thereby including patients who are not in immediate need for foramen magnum decompression but nevertheless remain at risk of requiring it. A full list of all inclusion and exclusion eligibility criteria are shown in Table 2.

Approximately 20 patients will be enrolled into the trial, stratified based on age (0 to ≤ 6 months, > 6 months to ≤ 12 months), and randomized 1:1 by a centralized IXRS randomization to either open label, once daily, subcutaneous vosoritide combined with standard of care (vosoritide + standard of care) or standard of care alone. After 24 months of randomized treatment, all patients may be eligible to complete an additional 36 months on-study receiving open-label vosoritide treatment + standard of care. Patients will be enrolled at up to four clinical centers worldwide. The overall study design is presented in Figure 1.

The primary objective is to assess the safety of daily subcutaneous vosoritide + standard of care versus standard of care alone when administered to infants and young children with achondroplasia and signs and symptoms of cervicomedullary compression. The secondary objective of the study is to evaluate the efficacy of vosoritide in children who are at risk of requiring cervicomedullary decompression surgery.

Patients randomized to receive vosoritide will be administered the dose determined to be appropriate for their current age as identified in the ongoing Phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial to evaluate the safety

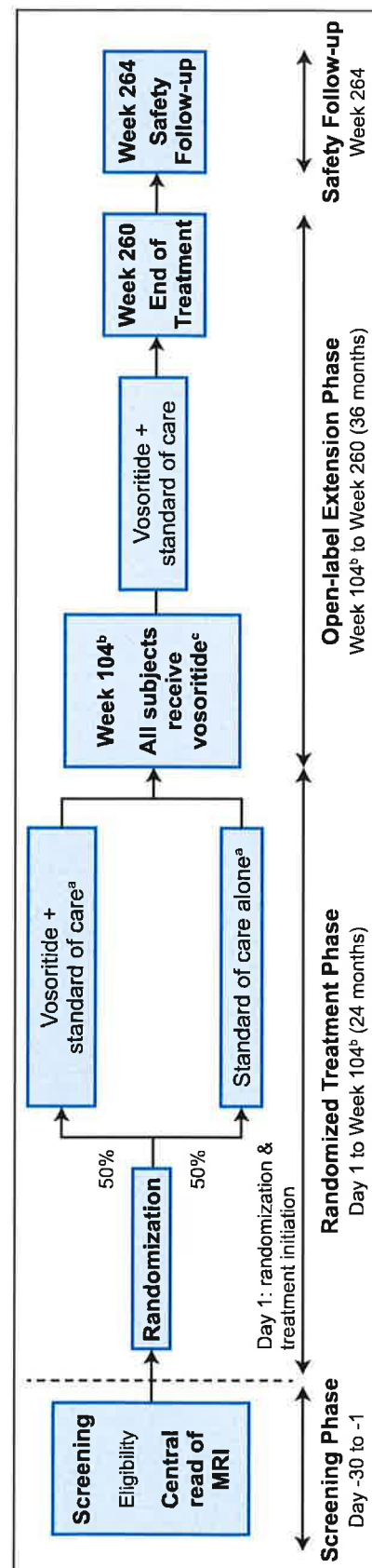


Figure 1. Study design.

This is a stratified, randomized, controlled, open-label clinical study to investigate the safety of vosoritide treatment in infants and young children with achondroplasia at risk of requiring cervicomedullary decompression surgery. Approximately 20 patients, aged 0 to ≤ 12 months who have documented achondroplasia confirmed by genetic testing and who meet the study eligibility criteria will be eligible to enroll. Enrolled patients will be stratified based on age (0 to ≤ 6 months, >6 months to ≤ 12 months) and will be randomized 1:1 to either open-label, once daily, subcutaneous vosoritide combined with standard of care (vosoritide + standard of care) or standard of care alone. After 104 weeks of randomized treatment, all patients will be eligible to complete an additional 156 weeks on-study receiving open-label vosoritide treatment + standard of care. All patients will complete a safety follow-up visit approximately 4 weeks after the end of treatment.

and efficacy of vosoritide in infants and young children with ACH, aged 0 to <60 months (111-206; NCT03583697). The 111-206 study determined the appropriate dose to achieve adequate exposure is age dependent with patients under 24 months of age requiring 30 µg/kg/day and those older than 24 months of age requiring 15 µg/kg/day. Therefore reaching 24 months of age is the criterion to de-escalate the dose. The de-escalation will occur on the visit immediately preceding a patient reaching 24 months of age.

Safety outcome assessments

Safety in this study will be determined from evaluation of Adverse Events, Serious Adverse Events, clinical laboratory assessments (chemistry, hematology), vital signs measurements (heart rate, blood pressure, respiratory rate, and temperature), physical examinations, ECGs, echocardiograms, and concomitant medications.

Any abnormal laboratory test results determined to be clinically significant by the Investigator will be repeated (at the Investigator's discretion) along with any necessary specialist consultation, until the cause of the abnormality is determined, the value returns to baseline or to within normal limits, or the Investigator determines that the abnormal value is no longer clinically significant.

For patients who have not previously had genetic testing confirming diagnosis of achondroplasia, molecular genetic diagnosis to identify the *FGFR3* pathogenic variant (p.(Gly390Arg), p.(Gly346Glu), p.(Gly375Cys), or "other") will be performed locally, within the screening period. If patients had previous genetic testing, patients must have a report from a certified laboratory with the study specific mutation documented.

Vital signs will include seated or supine systolic blood pressure and diastolic blood pressure measured in mmHg, heart rate in beats per minute, respiration rate in breaths per minute, and temperature in degrees Celsius.

Complete physical examinations will include major body systems, including assessment of general appearance, cardiovascular function, dermatologic, head, eyes, ears, nose, and throat, lymphatic, respiratory, gastrointestinal, musculoskeletal, and neurological and genitourinary.

A standard 12-lead ECG will be performed and evaluated locally and will include assessment of heart rate, rhythm, intervals, axis, conduction defects, and anatomic abnormalities. If clinically significant abnormalities are noted, the Investigator or designee is required to report it as an Adverse Event and assess whether it is appropriate for the patient to continue in the study.

Cardiac anatomy and function will be evaluated by a standard two-dimensional Doppler echocardiogram by a local cardiologist. Echocardiograms will provide information regarding cardiac anatomy and function prior to enrollment and at the end of the study.

Data monitoring committee

In addition to safety monitoring by BioMarin personnel, an independent Data Monitoring Committee will act as an advisory body and will monitor the safety of patients in the study. If a study patient requires cervicomedullary decompression surgery, the committee will be informed and provided all available information for review. The Data Monitoring Committee will make recommendations for stopping or continuing the study on an individual patient level or on a study level according to the pre-specified criteria. The Data Monitoring Committee may also make endorsements for dose adjustments if needed.

Efficacy outcome assessments

Signs and symptoms of foramen magnum stenosis leading to cervicomedullary compression will be assessed and monitored during this study using a combination of data from MRI, neurological examinations, polysomnography, and condition specific developmental milestone acquisition.

Magnetic resonance imaging assessments

MRI assessments will be performed to evaluate the effect of vosoritide on the the skull and the brain (including volumes of the face, sinuses, calvarium, brain, and ventricles; and dimensions of the foramen magnum and relations to surrounding structures) as well as the whole spinal cord (including relations to the spinal canal). MRI will be carried out at screening, then biannually at weeks 26, 52, 78, and 104 and annually thereafter.

The MRI assessment procedures will be performed under general anesthesia, with the head in a neutral position and according to pre-defined parameters as shown in Table 3 (Brainstem and Skull) and Table 4 (Thoracolumbar Spine). Independent, blinded expert review of all MRI assessments will be performed to standardize eligibility assessment and interpretation of any changes observed during the study. Any decisions on whether surgery is required will remain the responsibility of the investigators and neurosurgeons at each participating site, who will be blinded to the AFMS assigned to their patients by the independent reviewer.

Neurological examination

To evaluate the effect of vosoritide on neurological signs and symptoms of cervicomedullary compression, complete neurological examinations will be performed at all visits, including assessment of lower cranial nerves, sensory and motor examinations, spinal reflexes, co-ordination, and gait.

Table 3. MRI parameters for the brainstem and skull.

Parameter	Description
Superior extent	Vertex of skull (one slice above skull)
Inferior extent	Cervical C4 (ensure the bottom of the chin is included in the image volume)
Sequences	Scout Sagittal 3D T1-weighted image (T1WI) Sagittal 3D T2-weighted image (T2WI) Axial and coronal reconstructions of the Sagittal T1 and T2
Plane	Sagittal (T2 and T1)
Reconstruction (MPR) plane	Axial and coronal
Slice thickness	1.2 mm or less for 3D Sagittal 1 mm for reconstruction scans
Interslice gap (Spacing)	0 mm
Matrix	256 × 256 highly recommended
FOV	20–25 cm required
NEX	1–2
Number of slices	Sagittal T1 and T2 should have the same number of slices. Follow up timepoint must be consistent with screening.

Age-specific developmental milestone acquisition

To assess the effect of vosoritide on age-specific developmental milestones, Bayley-III scores will be used according to age throughout the course of the study. The Bayley-III is a performance-based outcome assessment for use in children from 1 to 42 months. It is individually administered by the trained clinician to the patient/child. Scales include Cognitive subscale, Receptive and Expressive subscales, and Gross and Fine Motor subscales. The two language scales make up a composite Language Scale score and the Gross and Fine Motor subscales yield a composite Motor Scale score. The scales have clinical and research utility as a diagnostic assessment for young children with varied disorders and disabilities and reflect current professional standards for early childhood assessment.³⁶

Sleep study

Polysomnography will be used to assess the presence and severity of sleep-disordered breathing by measurement of blood oxygen saturation, pulse rate, and airflow during overnight monitoring. Assessment of episodes of sleep apnea will include the number of episodes of apnea and hypopnea per hour (Apnea/Hypopnea Index).

Table 4. MRI parameters for the thoracolumbar spine.

Parameter	Description
Superior extent	Vertex of T11 (one slice above T11). Bony detail should be visible from T11
Inferior extent	Infracoccygeal (one slice below the tip of the coccyx)
Sequences	Scout Sagittal T1-weighted image (T1WI) Sagittal T2-weighted image (T2WI) Axial T1-weighted image (T1WI) Axial T2-weighted image (T2WI) Axial T2 gradient echo
Plane	Sagittal and axial
Slice thickness	3 mm
Interslice gap (spacing)	0 mm
Matrix	256 × 256 highly recommended
FOV	20–25 cm required
NEX	1–2
Number of slices	Follow up timepoint must be consistent with screening.

Anthropometric measurements

Anthropometric measurements will be taken during study visits with each measurement taken in triplicate and conducted using standardized techniques using the same equipment across all study sites.

Statistical analysis

Approximately 20 patients aged 0 months to ≤ 12 months at study entry will participate in this study. No formal sample size calculations were performed but the number of patients is considered appropriate to evaluate the safety and efficacy of vosoritide in this at-risk population.

The statistical analysis plan will provide additional details on the planned statistical analysis. Unless otherwise stated, all analyses will be performed using SAS v. 9.4. Because the completeness of the data affects the integrity and accuracy of the interim and final study analysis, every effort will be made to ensure complete, accurate, and timely data collection and, therefore, avoid missing data. Missing data will not be imputed in any of the summaries, with the exception of missing dates for medications or adverse events. Any patient who prematurely discontinues study drug will be encouraged to continue to participate in the study assessments for the remaining duration of the study, as long as in the judgment of the Investigator such continued participation would not detrimentally affect the health, safety, or welfare of the patient.

Efficacy and safety data will be summarized descriptively by study treatment allocation; no confirmatory statistical testing will be performed and differences

between treatment arms will be provided with 95% confidence intervals. Summaries of the continuous data will include the number of patients with assessments, mean, SD, median, 25th and 25th percentile, minimum and maximum, and 95% confidence limits. The frequency and incidence will be presented for categorical data.

Safety analyses

The safety analysis will be performed on the Safety Population. The MedDRA dictionary will be used to assign system organ class and preferred term classification to events and diseases, based on the original terms entered on the electronic case report form (eCRF).

The incidence of AEs will be summarized by system organ class, preferred term and study treatment allocation. All AEs, including SAEs and AEs that lead to permanent discontinuation from the study and from the study treatment, will be listed. Events of Interest such as hypersensitivity reactions, injection site reactions and symptomatic hypotension, and the percentage of patients who report these AEs will be presented.

Clinical laboratory data will be summarized by the type of laboratory test. For each clinical laboratory test, descriptive statistics will be provided on baseline as well as all subsequent visits. Shift tables from baseline to worst post-baseline value based on the Common Terminology Criteria Grading (Normal—Grade 5) will be generated.

All other safety measures including vital signs, physical examination, ECG, echocardiograms, and concomitant medication data will also be summarized descriptively. All safety results will be listed.

Efficacy analysis

The efficacy analysis will be performed on the Final Analysis Set (FAS) consisting of all randomized consented patients. Analyses to evaluate efficacy endpoints include:

- Frequency of surgical cervicomedullary decompression over the course of the study.
- Change in clinical signs and symptoms (including neurological assessment) every 6 months.
- Change in MRI measurement of area of foramen magnum and antero-posterior (AP) diameter, brain stem, and spinal cord volume and ratio of area of spinal cord to foramen magnum every 6 months.
- Change in MRI measurement of area of spinal canal, transverse and AP diameter, spinal cord volume and ratio of area of spinal cord to spinal canal every 6 months.
- Change in developmental skills (Bayley-III) every 6 months.

- Change in status of sleep apnea including central and obstructive components (sleep study) every 6 months.
- Change in anthropometric measurements every 6 months.

Descriptive summaries at each visit, including change from baseline (defined as date of randomization), will be provided by study treatment allocation and strata in which patients are enrolled.

Conclusion

Abnormal development and growth of the foramen magnum in infants and young children with achondroplasia, leading to compression of the brainstem and other vital structures passing through the cranio-cervical junction, is the most important factor leading to increased mortality and morbidity in these children in the first 5 years of life. Similarly, impaired growth of the spinal canal results in spinal canal stenosis and cord compression leading to significant morbidity later in adulthood. It follows that one of the key goals of any precision therapy aimed at improving the impaired endochondral ossification that lies at the source of this condition, is to improve and restore the growth rate of the foramen magnum and spinal canal.

The recent advent of vosoritide, combined with its safety profile, and promising effects on long bone growth in children with achondroplasia aged 5 to 18 years, allows us to hypothesize whether treatment of infants and young children with this therapy might be safe and have a positive effect on growth of the foramen magnum and spinal canal, decreasing consequent medical complications.

It is hoped that the underlying rationale, design and methods of this pioneering clinical trial will begin the journey to answering this key question, with potential life-saving or health-improving benefits for young children born with achondroplasia. It will also serve as a benchmark against which other potential therapies for achondroplasia (currently in early clinical development) can be assessed.³⁷

Declaration of conflicting interests

The author(s) declared the following potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article: Received honoraria from BioMarin Pharma.

Funding

The author(s) disclosed receipt of the following financial support for the research, authorship, and/or publication of this article: Funded by BioMarin Pharmaceutical.

Ethics approval

Ethical approval for this study was obtained from:

- United Kingdom—Yorkshire & The Humber—Sheffield Research Ethics Committee (20/YH/0182) and the Health Research Authority (282694).

- Australia: The Royal Children's Hospital Human Research Ethics Committee (HREC/64322/RCHM-2020).

Informed consent

Written informed consent was obtained from parents/caregivers of all subjects prior to enrolment into the study, including information that anonymized results arising from the study would be published in a peer-reviewed scientific journal.

Trial registration

ClinicalTrials.gov, NCT04554940; EudraCT number, 2020-001055-40

ORCID iD

Ravi Savarirayan  <https://orcid.org/0000-0002-5105-8427>

References

1. Wynn J, King TM, Gambello MJ, et al. Mortality in achondroplasia study: a 42-year follow-up. *Am J Med Genet A* 2007; 143A(21): 2502–2511.
2. Foldynova-Trantirkova S, Wilcox WR and Krejci P. Sixteen years and counting: the current understanding of fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3) signaling in skeletal dysplasias. *Hum Mutat* 2012; 33(1): 29–41.
3. Bellus GA, Hefferon TW, Ortiz de Luna RI, et al. Achondroplasia is defined by recurrent G380R mutations of FGFR3. *Am J Hum Genet* 1995; 56(2): 368–373.
4. Horton WA, Hall JG and Hecht JT. Achondroplasia. *Lancet* 2007; 370(9582): 162–172.
5. Pauli RM, Scott CI, Wassman ER Jr, et al. Apnea and sudden unexpected death in infants with achondroplasia. *J Pediatr* 1984; 104(3): 342–348.
6. Hecht JT, Francomano CA, Horton WA, et al. Mortality in achondroplasia. *Am J Hum Genet* 1987; 41(3): 454–464.
7. Hecht JT, Nelson FW, Butler IJ, et al. Computerized tomography of the foramen magnum: achondroplastic values compared to normal standards. *Am J Med Genet* 1985; 20(2): 355–360.
8. Cheung MS, Alves I, Hagenäs L, et al. Meeting report from the achondroplasia foramen magnum workshop, Salzburg, Austria, 22 June 2019. *Bone* 2019; 127: 499–502.
9. Pauli RM. Achondroplasia: a comprehensive clinical review. *Orphanet J Rare Dis* 2019; 14(1): 1.
10. Matsushita T, Wilcox WR, Chan YY, et al. FGFR3 promotes synchondrosis closure and fusion of ossification centers through the MAPK pathway. *Hum Mol Genet* 2009; 18(2): 227–240.
11. Vital JM, Beguiristain JL, Algara C, et al. The neurocentral vertebral cartilage: anatomy, physiology and physiopathology. *Surg Radiol Anat* 1989; 11(4): 323–328.
12. Hecht JT, Horton WA, Redi CS, et al. Growth of the foramen magnum in achondroplasia. *Am J Med Genet* 1989; 32(4): 528–535.
13. Coin CG and Malkasian DR. Foramen magnum. In: Newton TH and Potts DG (eds.) *Radiology of the Skull and Brain. The Skull*, Vol. 1. St Louis, MO: Mosby, 1971, pp.275–286.
14. Wright MJ and Irving MD. Clinical management of achondroplasia. *Arch Dis Child* 2012; 97(2): 129–134.

15. Trotter TL and Hall JG; American Academy of Pediatrics Committee on Genetics. Health supervision for children with achondroplasia. *Pediatrics* 2005; 116(3): 771–783.
16. Canavese F and Dimeglio A. Normal and abnormal spine and thoracic cage development. *World J Orthop* 2013; 4(4): 167–174.
17. Kubota T, Adachi M, Kitaoka T, et al. Clinical practice guidelines for achondroplasia. *Clin Pediatr Endocrinol* 2020; 29(1): 25–42.
18. White KK, Bompadre V, Goldberg MJ, et al. Best practices in the evaluation and treatment of foramen magnum stenosis in achondroplasia during infancy. *Am J Med Genet A* 2016; 170A(1): 42–51.
19. Ruiz-Garcia M, Tovar-Baudin A, Del Castillo-Ruiz V, et al. Early detection of neurological manifestations in achondroplasia. *Childs Nerv Syst* 1997; 13(4): 208–213.
20. Mogayzel PJ Jr, Carroll JL, Loughlin GM, et al. Sleep-disordered breathing in children with achondroplasia. *J Pediatr* 1998; 132(4): 667–671.
21. White KK, Parnell SE, Kifle Y, et al. Is there a correlation between sleep disordered breathing and foramen magnum stenosis in children with achondroplasia? *Am J Med Genet A* 2016; 170A(1): 32–41.
22. Nadel JL, Wilkinson DA, Garton HJL, et al. Screening and surgery for foramen magnum stenosis in children with achondroplasia: a large, national database analysis. *J Neurosurg Pediatr* 2018; 23(3): 374–380.
23. Sanders VR, Sheldon SH and Charrow J. Cervical spinal cord compression in infants with achondroplasia: should neuroimaging be routine? *Genet Med* 2019; 21(2): 459–463.
24. Ho NC, Guarnieri M, Brant LJ, et al. Living with achondroplasia: quality of life evaluation following cervico-medullary decompression. *Am J Med Genet A* 2004; 131(2): 163–167.
25. Cheung MS, Irving M, Cocca A, et al. Achondroplasia foramen magnum score: screening infants for stenosis. *Arch Dis Child* 2021; 106(2): 180–184.
26. Yasoda A and Nakao K. Translational research of C-type natriuretic peptide (CNP) into skeletal dysplasias. *Endocr J* 2010; 57(8): 659–666.
27. Kake T, Kitamura H, Adachi Y, et al. Chronically elevated plasma C-type natriuretic peptide level stimulates skeletal growth in transgenic mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009; 297(6): E1339–E1348.
28. Yamanaka S, Nakao K, Koyama N, et al. Circulatory CNP rescues craniofacial hypoplasia in achondroplasia. *J Dent Res* 2017; 96(13): 1526–1534.
29. Yasoda A, Kitamura H, Fujii T, et al. Systemic administration of C-type natriuretic peptide as a novel therapeutic strategy for skeletal dysplasias. *Endocrinology* 2009; 150(7): 3138–3144.
30. Bocciardi R, Giorda R, Buttgerit J, et al. Overexpression of the C-type natriuretic peptide (CNP) is associated with overgrowth and bone anomalies in an individual with balanced t(2;7) translocation. *Hum Mutat* 2007; 28(7): 724–731.
31. Bocciardi R and Ravazzolo R. C-type natriuretic peptide and overgrowth. *Endocr Dev* 2009; 14: 61–66.
32. Moncla A, Missirian C, Cacciagli P, et al. A cluster of translocation breakpoints in 2q37 is associated with overexpression of NPPC in patients with a similar overgrowth phenotype. *Hum Mutat* 2007; 28(12): 1183–1188.
33. Lorget F, Kaci N, Peng J, et al. Evaluation of the therapeutic potential of a CNP analog in a Fgfr3 mouse model recapitulating achondroplasia. *Am J Hum Genet* 2012; 91(6): 1108–1114.
34. Savarirayan R, Irving M, Bacino CA, et al. C-type natriuretic peptide analogue therapy in children with achondroplasia. *N Engl J Med* 2019; 381(1): 25–35.

35. Savarirayan R, Tofts L, Irving M, et al. Once-daily, subcutaneous vosoritide therapy in children with achondroplasia: a randomized, double-blind, phase 3, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2020; 396: 684–692.
36. Bayley N. *Bayley Scales of Infant and Toddler Development*. 3rd ed. San Antonio, TX: Harcourt.
37. Legeai-Mallet L and Savarirayan R. Novel therapeutic approaches for the treatment of achondroplasia. *Bone* 2020; 141: 115579.

Author biographies

Ravi Savarirayan is clinical geneticist and scientist committed to bringing new therapies to patients affected with rare bone diseases through innovative clinical trials.

Melita Irving clinical geneticist and scientist committed to bringing new therapies to patients affected with rare bone diseases through innovative clinical trials.

Wirginia Maixner is a neurosurgeon with expertise in rare diseases and achondroplasia.

Dominic Thompson is a neurosurgeon working at Great Ormond Street and involved in the multidisciplinary management of children with achondroplasia.

Amaka C Offiah is a radiologist with expertise in the diagnosis of skeletal dysplasia.

Daniel JA Connolly is a clinician involved with the diagnosis and management of rare diseases including achondroplasia.

Ashok Raghavan is a clinician involved with the diagnosis and management of rare diseases including achondroplasia.

James Powell is an employees of BioMarin Inc., responsible for trial design, clinical operations, medical oversight and execution of clinical trials of vosoritide.

Marcin Kronhardt is an employees of BioMarin Inc., responsible for trial design, clinical operations, medical oversight and execution of clinical trials of vosoritide.

George Jaha is an employees of BioMarin Inc., responsible for trial design, clinical operations, medical oversight and execution of clinical trials of vosoritide.

Sajda Ghani is an employees of BioMarin Inc., responsible for trial design, clinical operations, medical oversight and execution of clinical trials of vosoritide.

Elena Fischeleva is an employees of BioMarin Inc., responsible for trial design, clinical operations, medical oversight and execution of clinical trials of vosoritide.

Jonathan RS Day is an employees of BioMarin Inc., responsible for trial design, clinical operations, medical oversight and execution of clinical trials of vosoritide.

Experiences of children and adolescents living with achondroplasia and their caregivers

Renée Shediak¹  | Olga Moshkovich² | Heather Gerould³ | Rachel Ballinger⁴ | Agnes Williams⁴ | M. Alex Bellenger² | Jennifer Quinn⁵ | Julie Hoover-Fong⁶ | Klaus Mohnike⁷ | Ravi Savarirayan⁸ | Dominique Kelly¹

¹BioMarin Pharmaceutical Inc., Novato, California, USA

²ICON Patient Centered Outcomes, San Francisco, California, USA

³ICON Patient Centered Outcomes, Gaithersburg, Maryland, USA

⁴ICON Patient Centered Outcomes, London, UK

⁵BioMarin Europe, London, UK

⁶McKusick-Nathans Department of Genetic Medicine, Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland, USA

⁷Otto-von-Guericke-Universität, Magdeburg, Germany

⁸Murdoch Children's Research Institute, Royal Children's Hospital, and University of Melbourne, Parkville, Victoria, Australia

Correspondence

Renée Shediak, BioMarin Pharmaceutical Inc., 105 Digital Drive, Novato, CA 94949, USA.
Email: rshediak@bmrn.com

Funding information

BioMarin Pharmaceutical

Abstract

Background: Achondroplasia, caused by a pathogenic variant in the fibroblast growth factor receptor 3 gene (*FGFR3*), leads to significant multisystem complications across the lifespan that may affect the health-related quality of life (HRQoL) of individuals and families living with the condition.

Methods: The objective of this qualitative study was to describe the HRQoL of children and adolescents with achondroplasia and their caregivers. Thirty-four caregivers and 12 adolescents from the United States and Spain participated in one of eight focus groups or completed an individual interview, which was audio-recorded and transcribed. Thematic analysis of qualitative data was performed to identify commonly occurring themes pertaining to HRQoL.

Results: Caregivers and adolescents described challenges with physical functioning and medical complications due to achondroplasia. Key challenges included difficulties performing activities of daily living, issues of accessibility, bullying, or unwanted attention in public, and negative effects on self-esteem. Caregivers were concerned about accessing appropriate medical care for their child, and also reported experiencing financial, relational, and emotional challenges in their families. Achondroplasia also affected individuals and their families in positive ways, including increasing empathy, receiving positive attention, and feeling supported by the achondroplasia community.

Conclusions: These findings underscore the importance of regular assessments of HRQoL and the provision of psychosocial support to affected children and families.

KEYWORDS

achondroplasia, quality of life, skeletal dysplasia

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.

© 2022 BioMarin Pharmaceutical Inc. *Molecular Genetics & Genomic Medicine* published by Wiley Periodicals LLC.

1 | INTRODUCTION

Achondroplasia (OMIM 100800), the most common skeletal dysplasia, occurs in approximately 1/25,000 live births (Foreman et al., 2020) and is estimated to affect over 250,000 people worldwide (Horton et al., 2007; Pauli, 2019). Achondroplasia is caused by a gain-of-function mutation in the fibroblast growth factor receptor 3 (*FGFR3*) gene, leading to impaired endochondral bone growth (Horton et al., 2007). Clinical features include disproportionate short stature with narrow chest, short fingers and limbs, midface hypoplasia, macrocephaly with frontal bossing, abnormal spinal curvature, hypermobility in the knees and hips, hypotonia, and tibial bowing (Fredwall et al., 2020; Hoover-Fong et al., 2021; Horton et al., 2007; Pauli, 2019). Individuals with achondroplasia face a range of medical issues over the lifespan, including foramen magnum stenosis and cervicomedullary compression, developmental motor milestone delays, ear infections, hearing loss, genu varum, spinal stenosis, chronic pain, and respiratory dysfunction (Fredwall et al., 2020; Hoover-Fong et al., 2021; Horton et al., 2007; Pauli, 2019; Pfeiffer et al., 2021a, 2021b).

In addition to medical complications, achondroplasia can impact multiple domains of health-related quality of life (HRQoL) in affected children (Alade et al., 2013; Ireland et al., 2011; Pfeiffer et al., 2021b; Witt et al., 2017; Witt et al., 2019), adolescents (Alade et al., 2013; Matsushita et al., 2019; Witt et al., 2017), and adults (Alade et al., 2013; Dhiman et al., 2017; Gollust et al., 2003; Mahomed et al., 1998; Matsushita et al., 2019; Witt et al., 2017; Yonko et al., 2021). Compared to individuals of average stature, individuals with achondroplasia consistently demonstrate lower HRQoL scores in physical domains (Alade et al., 2013; Dhiman et al., 2017; Gollust et al., 2003; Ireland et al., 2011; Mahomed et al., 1998; Matsushita et al., 2019; Pfeiffer et al., 2021b; Witt et al., 2017; Yonko et al., 2021). Some studies have also reported that individuals with achondroplasia score lower in social, emotional, and school-related domains (Dhiman et al., 2017; Gollust et al., 2003; Pfeiffer et al., 2021b; Witt et al., 2017; Witt et al., 2019) compared to average stature individuals. Additionally, in one quantitative study, parents of children with achondroplasia reported significantly lower mental health scores compared to a reference population (Witt et al., 2019). A qualitative study of parents of children with achondroplasia aged 2–12 years found that the majority experienced worry or concern for their child, and that many felt stressed or overwhelmed, and described impacts on caregiver employment, family relationships, family activities, and social well-being (Pfeiffer et al., 2021a). However, interventional programs provided by patient advocacy groups that are tailored

specifically to the needs of individuals with achondroplasia and their families have been shown to improve HRQoL of participants compared to no change in HRQoL of non-participants (Witt et al., 2017).

It is important for clinicians and other stakeholders to understand current experiences within achondroplasia communities in order to improve the quality of care of affected individuals and to inform clinical practice guidelines (Savarirayan et al., 2021). Qualitative studies can provide more detailed insights into people's experiences compared to purely quantitative studies; moreover, utilizing focus groups enables participation from individuals who may be reluctant to partake in individual interviews, and the group interaction facilitates exploration on how and why people think the way they do (Kitzinger, 1995). The objective of this qualitative study was to better characterize how achondroplasia affects HRQoL for children and adolescents and their caregivers using concept elicitation focus groups and interviews. While previous studies have reported HRQoL in adolescents using quantitative measures, to our knowledge, no qualitative studies have described the experiences of adolescents from their own perspective. Additionally, we recruited participants from the United States (US) and Spain, two countries with divergent approaches to certain aspects of achondroplasia management (surgical limb lengthening is commonly practiced in Spain but rarely performed in the US), to examine country- and cultural-specific similarities and differences in experiences with achondroplasia.

2 | METHODS

2.1 | Study design

This study consisted of four focus group discussions in both the US and Spain: adolescents (ages 13–17 years) with achondroplasia, and the caregivers of children/adolescents with achondroplasia aged 0–4, 5–12, and 13–17 years. As the type and severity of complications associated with achondroplasia differ across life stages (Hoover-Fong et al., 2021), focus groups were segmented by age. Additionally, three one-on-one telephone interviews with US adolescents were conducted due to low attendance in the US adolescent focus group. While focus groups can be conducted with young children (Adler et al., 2019), it was not deemed appropriate for children under age 13 years to participate in this study given the complexity of the topics of interest and the planned duration of the sessions (outlined below); we, therefore, relied on caregiver reports to gain insight into the experiences of younger children. Focus groups and interviews were conducted by experienced qualitative researchers with study-specific training.

Focus groups were conducted in three 90-minute sessions organized around the following topics: (a) understand the impact of achondroplasia on affected individuals' and caregivers' lives; (b) obtain perceptions of the risk, benefits, and important aspects of treatments; and (c) understand the clinically meaningful change in height, proportionality, independence with activities of daily living, and meaningful change in scores of three HRQoL instruments (Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL™) (Varni et al., 2001), Quality of Life in Short Stature Youth (QoLISSY) (Bullinger et al., 2013) and Functional Independence Measure for Children (WeeFIM) (Slomine, 2011). The objective of this manuscript is to report the experiences of living with achondroplasia, which was primarily discussed in the first session. Data gathered in the second and third sessions were of interest for use in potential future studies; however, data from all sessions were included in this analysis.

2.2 | Eligibility and recruitment

Participants resided in the US or Spain and were able to communicate fluently in the local language. Participants were ineligible if they (or their child with achondroplasia) had another unrelated condition or chronic illness which impacted HRQoL. Caregivers were defined as a primary caregiver to the individual with achondroplasia, and potentially included adoptive parents or grandparents. Only one caregiver with achondroplasia was permitted to participate in each of the caregiver focus groups, so that representation would be similar to the achondroplasia population with 20% of parents affected (Horton et al., 2007).

Recruitment was conducted through Global Perspectives. In Spain, participants were identified through the support organization Fundación ALPE Acondroplasia. In the US, participants were identified through a variety of sources, including Global Perspectives databases, a recruiter with close personal links to the community, and patient support groups willing to share the study announcement on social media.

2.3 | Study procedures

A semi-structured focus group discussion guide was developed based on consultation with five international clinical experts representing a range of specialties (clinical genetics, pediatrics, orthopedics) whose clinical experience with achondroplasia spanned 22–40 years. The discussion guide began with broad questions to elicit responses spontaneously, followed by specific questions based on impacts identified by the clinical experts. Examples of discussion guide topics and questions are provided in Table 1. The

adolescent focus group discussion guide was also used for the individual Interviews.

2.4 | Analysis

Focus groups and interviews were audio recorded and transcribed verbatim. Spanish sessions were transcribed directly into English with review for accuracy by the bilingual moderators.

Thematic analysis, as described by Joffe and Yardley (2004) and based broadly on grounded theory (Glaser & Strauss, 1967), was the selected analytic approach to meet the research objectives. Initial codes were based on pre-defined concepts and themes; analysts added data-driven codes that emerged during the focus groups and interviews.

MAXQDA qualitative analysis software was used to help organize the data and code the transcripts (Software, 2020). The lead analyst reviewed several transcripts to develop a preliminary codebook. Two transcripts (one per country and representative of different age cohorts) were double coded independently by two analysts and compared. Discrepancies were discussed and addressed by modifying the organization of the codebook or clarifying code definitions. After the second inter-coder exercise showed high agreement, one analyst coded the remaining transcripts. Before the codebook was finalized, a second analyst familiar with the dataset reviewed the results.

3 | RESULTS

3.1 | Sample description

Focus groups and interviews were conducted between August and October 2018. Participants included 34 caregivers (US $n = 16$, Spain $n = 18$) and 12 adolescents (US $n = 6$, Spain $n = 6$). Sample characteristics are provided in Tables 2 and 3. Children of caregivers were distributed across the age groups. In the US, all caregivers were female; in Spain, most caregivers were female ($n = 14/18$, 78%). All caregivers were biological or adoptive parents.

Themes related to individuals' and caregivers' experiences, respectively, are illustrated in Figure 1 and Figure 2.

3.2 | Experiences of children and adolescents with achondroplasia, as reported by themselves and their caregivers

In describing results, we use the terms "children," "adolescents," or "individuals" to refer to, respectively, children, adolescents, or both children and adolescents

TABLE 1 Examples of discussion guide questions

Topic	Caregiver discussion guides	Adolescent discussion guide
Physical impacts	In terms of any physical impacts, please can you describe how achondroplasia impacts physical functioning and say a little about how these impact your child's daily life?	In terms of any physical impacts, please can you describe how achondroplasia affects your physical functioning and say a little about how these impact your daily life?
Activities of daily living	Ages 0–4 years: Does achondroplasia affect your child's ability to do activities appropriate for their age? Ages 5–17 years: Is your child able to manage their self-care in relation to going to the toilet, washing, and dressing? (If no, do you think this will change?)	Are you able to manage your own self-care? (going to the toilet, washing, and dressing)
Social impacts	Have there been any social impacts for your child due to achondroplasia? (How is school life for your child? How do any challenges impact your child?)	Are you affected socially because you have achondroplasia? (How is school life for you? How do any challenges affect you?)
Medical care	Tell me about your experiences with medical care for your child (Does your child have any routine follow-up appointments related to achondroplasia? If so, how often?) (Do you have a medical provider who understands how to treat children with achondroplasia?)	Tell me about your experiences with medical care (Do you have any routine follow-up appointments related to achondroplasia? If so, how often?) (Do you have a medical provider who understands how to treat individuals with this condition?)
Impacts on family	Do you think there are specific impacts in having a child with achondroplasia on the family overall?	<i>Not asked</i>
Treatments	Before we discuss specific types of treatments, it would be useful to know in general what you think about medical treatment for this condition (Have your thoughts on this changed over time at all? If so, why? What led to this change?)	

Note: Examples of probes, or potential follow-up questions after spontaneous responses to the first question, are shown in parentheses. Due to the semi-structured nature of guide, not all probes were asked directly and moderators could also ask other follow up questions according to the flow of the discussion. Note that this table provides several examples by topic only and does not show all possible probes included in the full discussion guide.

with achondroplasia. The term “participants” applies to anyone who took part in focus groups or interviews directly, including the caregivers and adolescents with achondroplasia.

3.2.1 | Physical functioning and related complications

All caregivers reported a delay in early physical developmental milestones, such as holding up the head, walking, crawling, and sitting up, and caregivers of all age groups discussed mobility limitations and challenges (e.g., balance issues that affect walking ability). Although all caregivers expected developmental delays, some expressed anxiety about delayed milestones. One caregiver shared, “...the doctors at [specialist center] kept saying ‘He’s going to get there...’ I am looking at my...13-month-old who is not even sitting up, [thinking] ‘They’re out of their mind. He’s never going to do anything’...Then, all of a sudden, they do it.” Several caregivers noted how their children adapted movements to increase mobility, such as scooting with legs while not lifting up their head.

Participants reported physical complications of achondroplasia, such as stenosis/spinal compression, breathing and sleeping difficulties, pain, weight management, and

otolaryngological issues. Spinal and neurological issues, such as kyphosis, foramen magnum compression, and stenosis, were noted for their severity and complexity, involving frequent medical appointments and surgical procedures, and were of particular concern to caregivers in their child’s earlier years. Breathing and respiratory challenges of varying severity, including sleep apnea, hypopnea, and poor sleep quality, were frequently mentioned by caregivers, especially those of affected children aged 0–4 years.

Participants frequently reported pain that limited physical functioning and stamina. Pain was also associated with sitting without back support and being unable to bend the knees when sitting in a chair due to leg shortness. Pain, with the back the most common site, was most often discussed in the adolescent focus groups, with one adolescent describing backaches that “happen every day... [and] last for like 20 minutes.”

Management of weight and maintaining physical activity were described as challenges, with parental awareness of the issue starting at their child’s young age and continuing throughout adolescence. Adolescents with achondroplasia also acknowledged challenges with weight control and the consequences of weight gain (e.g., additional pressure on the back and legs, and having a more difficult time losing weight compared to people of average stature).

TABLE 2 Sample characteristics: US

	Caregivers of ages 0–4 years (n = 6)	Caregivers of ages 5–12 years (n = 6)	Caregivers of ages 13–17 years (n = 4)	Adolescents ages 13–17 years (n = 6) ^a
Sex of caregiver				
Male	0	0	0	—
Female	6	6	4	—
Caregivers with achondroplasia	1	1	0	—
Ethnicity (child)				
Caucasian	5	6	4	4
Asian ^b	0	0	2	2
Unknown	1	0	0	0
Education (caregiver)				
High school	1	0	0	—
Some college	2	1	1	—
Bachelor's degree	2	4	2	—
Master's degree	1	1	1	—
Employment (caregiver)				
Full time	1	2	0	—
Part time	4	0	2	—
Self employed	0	1	2	—
Stay at home	0	3	0	—
Student	1	0	0	—
Unemployed	0	0	0	—
Marital status (caregiver)				
Married	4	6	3	—
Divorced/separated	1	0	1	—
Single	1	0	0	—
Sex of child				
Male	4	5	3	4
Female	2	1	1	2

^aIncludes two adolescents who completed telephone interviews and whose parents did not participate in the caregiver focus groups. Additionally, one adolescent whose mother participated in the focus groups completed a telephone interview.

^bTwo adolescents were adopted from China by two US families.

Caregivers and adolescents described some otologic issues, and placement of ear tubes was a common medical intervention. Caregivers tended to view this as less concerning than other medical issues, but two caregivers reported moderate deafness and hearing loss.

3.2.2 | Challenges and difficulties in acquiring Independence in activities of daily living

Caregivers discussed the challenges and the need for more assistance with activities of daily living than their other children or peers. Caregivers and adolescents most frequently mentioned needing assistance with toileting,

such as undressing and wiping. Several caregivers felt it was important to encourage independence early in life to help children learn to adapt. For example, a caregiver in Spain explained, “She likes to feel that we are helping her, and I think that’s a bad thing.” Another caregiver in Spain shared their reaction when requested for assistance: “With ‘Can you help me with [wiping] my bottom?’...I say, ‘Son, please. I’m still going to be doing this after you are married at this rate.’” Difficulties with performing tasks related to personal hygiene, such as not easily being able to reach sinks or shower heads to wash, were noted as a challenge; however, participants also noted improvements with age. Participants also discussed the challenge of independently dressing, especially pulling up pants.

TABLE 3 Sample characteristics: Spain

	Caregivers of ages 0–4 years (n = 6)	Caregivers of ages 5–12 years (n = 6)	Caregivers of ages 13– 17 years (n = 6) ^a	Adolescent ages 13– 17 years (n = 6) ^a
Sex of caregiver				
Male	1	1	2	—
Female	5	5	4	—
Caregivers with achondroplasia	0	1	1	—
Ethnicity (child)				
Caucasian	5	6	6	6
Caribbean	1	0	0	0
Education (caregiver)				
High school	1	1	3	—
Technical/vocational	1	1	3	—
University diploma	3	3	0	—
Postgraduate degree	1	1	0	—
Employment (caregiver)				
Full time	4	5	5	—
Part time	1	1	1	—
Self employed	0	0	0	—
Stay at home	0	0	0	—
Student	0	0	0	—
Unemployed	1	0	0	—
Marital status (caregiver)				
Married	5	5	5	—
Divorced/separated	0	0	1	—
Single	1	1	0	—
Sex of child				
Male	3	4	2	4
Female	3	2	4	2

^aSample comprises four parents and adolescents from the same family, two additional adolescents, and two additional parents.

3.2.3 | Accessibility challenges and adaptations

All participants spoke of modifications and adaptations made at home to increase accessibility, although the cost and level of modification varied. For example, one family had completely renovated a bathroom to accommodate their young child with achondroplasia, while other families simply acquired footstools and strategically arranged things, like storing dishes in lower kitchen cabinets.

Caregivers discussed the frustration related to lack of accessibility experienced by the younger children: "...she cannot reach the light switch or the doorbell, so she starts crying." By adolescence, as individuals become more independent and home adaptations are in place, most challenges of accessibility are outside of the home (e.g., public bathrooms, hotels, restaurants, and grocery stores) and involve issues such as reaching sinks, doorbells, and elevator

buttons. One adolescent described specific challenges at school: "Sometimes our lockers are pretty high [and] they are actually a little bit out of my reach...and also the school sinks are very high, too, so it's a little difficult to wash my hands." Furthermore, adolescents frequently mentioned impacts on their social activities in public domains, such as being excluded from theme parks rides due to height requirements or difficulty seeing over the crowd at concerts.

3.2.4 | Social impacts of achondroplasia

A range of social experiences was described, from negative ones such as receiving rude comments and being bullied, to positive ones such as being popular at school due to their unique size.

Caregivers of children across all age groups discussed challenges in keeping up with peers athletically and how

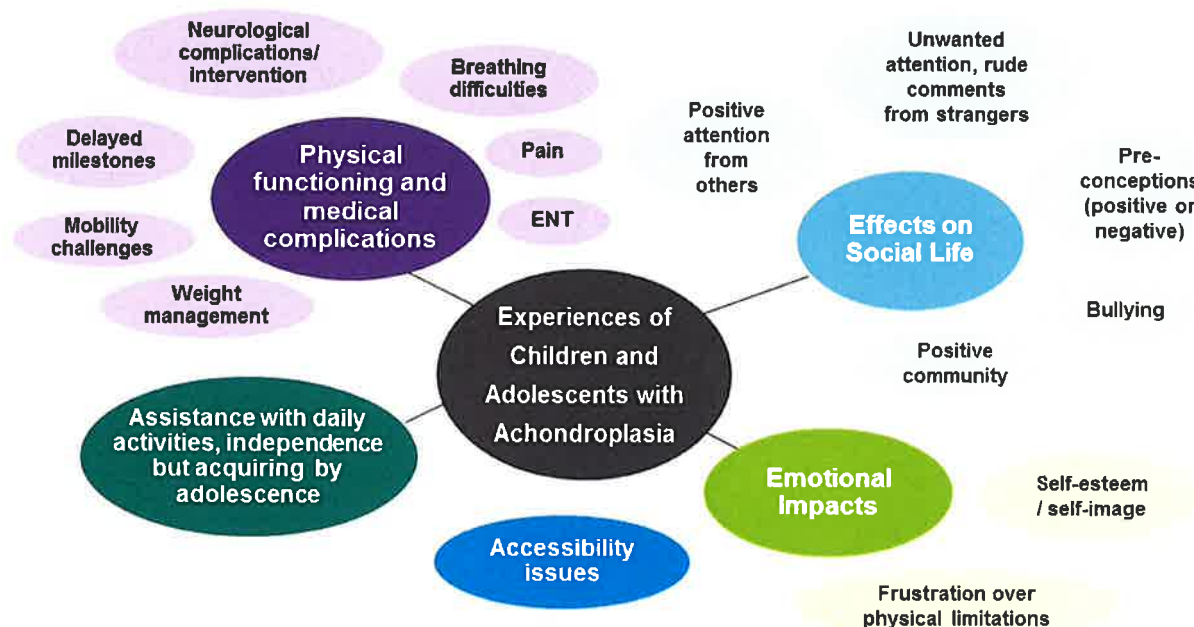


FIGURE 1 Themes and sub-themes of experiences of children and adolescents with achondroplasia (ages 0–17 years). Bubble sizes are not reflective of frequency of mention

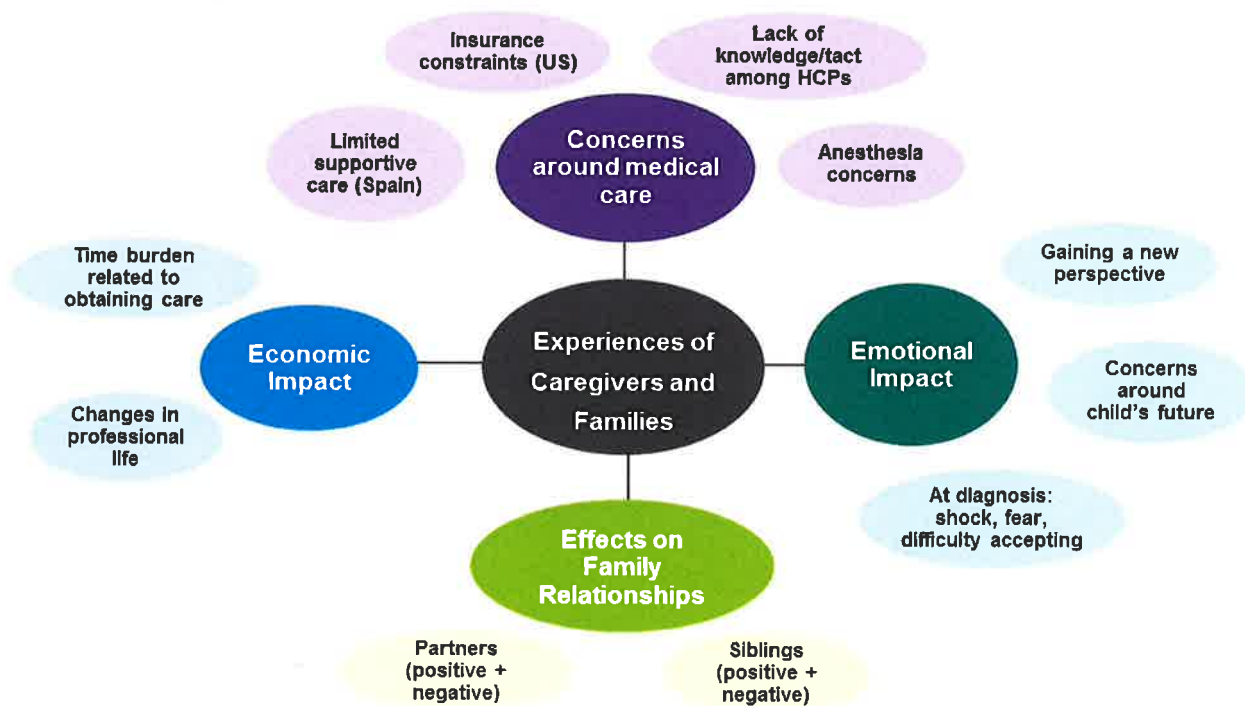


FIGURE 2 Themes and sub-themes of caregivers' and families' experiences. Bubble sizes are not reflective of frequency of mention. HCPs, health care provider

their children's physical limitations could cause exclusion from activities. One parent explained, "He's the only one that's a little person ...For his size, he does great, but he's always the last person, always behind ...It's hard at this

age." Other social impacts were not being invited to participate in activities.

Social impacts in school appeared to be minimal for some, while others reported incidents of bullying. A

caregiver shared their child's struggle with the transition to high school and how they were treated: "I'm having to face something new that is happening to me. They think I'm deaf. I'm short, but not deaf. They whisper and point their finger at me." Two children were reported to have enrolled in a different school due to bullying. One adolescent described the impact of bullying: "It started in elementary school and died down a bit. It follows me here. It still hurts." Nearly all participants spoke of an increase in attention when starting school, especially from younger students. One parent shared how a teacher helped their child with achondroplasia by addressing and discussing differences with other students.

Many caregivers discussed their child receiving unwanted or special attention in public: "Walking down the street, and nobody said anything mean, nobody was nasty, but that constant attention on him. You can't walk past a person without them noticing." Caregivers reported their child receiving special or unwanted attention from strangers, having to cope with stares, comments, and even, in extreme cases, asking for photographs. One adolescent shared how this increased attention affects them: "You've had a bad day, for example, and you go somewhere and have to put up with people staring.... It annoys me." Caregivers spoke of building up the children's self-esteem and working on developing skills to handle these situations.

Some participants experienced special attention as positive or an advantage. One adolescent stated, "It makes me stand out a little more, people remember me." A caregiver reported that, while their child does not mind the attention, they did not like patronizing comments. They explained, "I think it's different for a girl for some reason. Everybody thinks she's so cute and everybody stops her in the halls, 'you're so cute, you're like a doll.' She hates that part, but she doesn't mind the attention at all."

Participants noted that individuals with achondroplasia are often subjected to preconceived perceptions. While these included positive preconceived notions, negative perceptions were also prevalent, as described by one adolescent: ".... first impressions for us with people are different.... Sometimes people automatically have a prejudice against us and don't like us before they know our names.... Or, people make fun of us before they ever meet us, while other people are just people in their minds."

Due to their height, individuals with achondroplasia were perceived to be younger than their true age or less capable than average stature individuals. The height difference was especially confusing for average stature young children in primary school. A parent of an adolescent girl shared that "... people naturally tend to think of her as being younger or less capable... In some instances, they want to help more, which can be good or bad.... I think it's

harder for her peers or for adults to see her as the same age as her peers because of her height."

Despite some challenges in their local communities, all participants mentioned having support systems, including family, friends, and community members. Nearly all participants spoke of the importance of the support, guidance, and information provided by local achondroplasia organizations. Caregivers of older children voiced positive feelings about support organizations and events organized by these foundations. One parent shared how their child felt about ALPE: "It's such a normal thing. It's like he has another large family; he says, 'I've got my family and then I've got my ALPE family.'"

3.2.5 | Emotional effects of living with achondroplasia

The negative emotional impacts of living with achondroplasia included hurt feelings, loss of self-esteem, and frustration or anger. One caregiver described how their adolescent child struggles with achondroplasia: "She says 'I know some children have cancer and other diseases, but I have the only condition that is funny, laughable, and people point out and make fun at you'.... It's hard to live your daily life with a burden on you from the day you are born." Adolescents discussed self-esteem and the psychological impacts of having to deal with stares and unwanted attention from strangers in public: "... When people stare or make comments or call me a mean name or things, it makes me feel bad."

For the youngest age group, 0–4 years, feelings of frustration appear to stem from physical limitations and the beginning of comparing their abilities to their peers. In Spain, caregivers reported that their children felt frustrated and angry when they were unable to reach items, such as door handles, light switches, and the intercom.

3.3 | Decision-making and perceptions of limb lengthening treatment

Among the Spanish adolescents, two had already undergone limb lengthening surgery, two were currently considering surgery, and two had decided not to have surgery. The two adolescents who had undergone limb-lengthening surgery acknowledged the pain and challenges of recovery including the frequency of heparin injections, difficulty of wound dressings, and long period of limited mobility while recovering, including spending a year in a wheelchair and missing school. One adolescent spoke positively about the results of surgery, especially the gain in stature, and explained "I

thought about it and said 'Let's do it.' But I have always known that I would have surgery since I was young." A parent shared their child's rationale for the surgery: "My daughter's motto is that she prefers to spend three or four bad years of her life because of the lengthening, but then she enjoys it for the rest of her life." The two adolescents who had completed the surgery reported greater independence in daily activities, such as the ability to reach items or maintain personal hygiene.

In the US groups, none of the participants or their children had undergone or considered undergoing limb lengthening surgery, which was generally perceived as intrusive, extremely painful, requiring a long recovery, and unnecessarily risky.

3.4 | Experiences of caregivers and families

3.4.1 | Concerns around access to appropriate medical care

Challenges and concerns regarding their child's medical care were the most discussed parental impact theme. Caregivers frequently mentioned a lack of confidence in providers, the challenge of accessing specialist care, and the economic burden of medical care.

In both countries, participants voiced concern about medical providers' lack of knowledge. Caregivers also reported a wide range of providers' efforts to gain or ensure they had appropriate knowledge and understanding of achondroplasia. Several caregivers voiced frustration with their pediatrician's lack of effort in learning more, for example: "He's almost 3 and I can't believe how they still don't know anything. [I'm thinking] 'Can anyone Google this? I mean, I figured it out.'" In Spain, two mothers shared experiences of medical providers suggesting termination in a tactless manner upon learning of the achondroplasia diagnosis in utero.

Participants reported concerns regarding the associated risks of anesthesia and the lack of knowledge and experience of anesthesiologists working with individuals with achondroplasia. A few caregivers voiced the need to question the anesthesiologist before the surgery to ensure they were aware of the potential complications of administering anesthesia to children with achondroplasia.

Many participants reported that access to care was a challenge. In Spain, caregivers reported having access to supportive care up to a certain age, though some reported struggling to get referrals to appropriate specialists. In the US, participants reported lack of access due to insurance constraints (not being covered) and

location, with some reporting traveling hours away to see specialists.

3.4.2 | Economic impact

Caregivers discussed the indirect costs due to the amount of time needed to ensure their affected child received the necessary medical care, including time spent on the phone with insurance companies, getting second and third opinions from different providers, and attending frequent medical appointments.

Some caregivers reported modifying their work schedule or the need for flexibility to accommodate the numerous medical appointments required in the early years of achondroplasia. A few caregivers in the US discussed the challenge of finding competent care for their children so they can return to work, with two mothers choosing to stay home to care for their child. A caregiver in the US noted that, despite a desire to stay home, she returned to her work when her child with achondroplasia was born to ensure health insurance coverage.

3.4.3 | Effects of achondroplasia on family relationships

Caregivers reported that having a child with achondroplasia could strain their marriage or partnership. Some caregivers discussed the challenges that arose specifically during the child's early years, with disagreements regarding treatment and supportive services or groups, while others noted stress arising from having a child who is in pain.

Caregivers discussed the negative and positive impacts of having a child with achondroplasia on the family. Some caregivers reported that siblings felt jealous and struggled with the amount of attention the child with achondroplasia received. Other participants remarked about the bond between siblings, reporting that their average stature children are protective of their sibling with achondroplasia. Caregivers also reported that having a child with achondroplasia strengthened the family bond.

3.4.4 | Emotional effects on caregivers

Upon learning their child's diagnosis, caregivers most often reported feelings of denial and fear but also reported feeling guilt, shock, worry, isolation, grief, and anger. One caregiver described her initial denial: "I denied it until the labor. I was saying, 'It doesn't matter if [the doctors] are eminences because they are wrong.'" Another explained

their initial fear and how they adapted: "...from what the doctors told me at first, I was very terrified, honestly, and I was afraid that all these things were going to go wrong. I suppose part of it is getting used to the rhythm of raising a kid with achondroplasia. But now...we have medical issues sometimes, but they're not things that we can't handle."

Caregivers discussed future concerns that they had for their children, most frequently mentioning medical issues and complications. A few caregivers voiced concerns about having to decide whether to pursue potential new drug treatments at a young age, with one explaining, "...What if she turns to me and tells me 'Why didn't you try, mom?' or the opposite, '[Why didn't you] embrace [my short stature]?' Other future concerns were related to social impacts, romantic relationships, employment, and general worries about quality of life.

Caregivers also described positive emotional impacts of having a child with achondroplasia and shared how they learned to appreciate life in a different way, for example, "My life has changed. I am convinced that it's been for the better."

4 | DISCUSSION

This first qualitative study involving both children and adolescents with achondroplasia and their caregivers provides a rich narrative of the challenges of living with achondroplasia in the US and Spain. Although the physical impacts of achondroplasia noted by study participants, including delayed milestones, limitations in mobility and physical functioning, accessibility barriers and the need for assistance, adaptations, and accommodations, and medical complications, have been described previously in the literature (Alade et al., 2013; Hoover-Fong et al., 2021; Ireland et al., 2011; Pfeiffer et al., 2021a; Thompson et al., 1999; Wigg et al., 2016), this study uniquely captured the frustration, anxiety, and unmet needs of patients and caregivers in addressing these physical challenges. While the negative social and emotional experiences of affected children and the burden on caregivers highlighted in previous studies were mirrored and expanded upon in our study findings, it was new to hear participants describe examples of positive attention received by children and adolescents with achondroplasia in social/school settings, and the ways in which having a child with achondroplasia can enhance familial bonds and the lives of caregivers. In concert, these study findings—voiced directly by individuals affected by achondroplasia and their caregivers—provide important context for understanding the complex and varied impacts of achondroplasia.

This study adds to the sparse literature on the quality of life of caregivers of children and adolescents with achondroplasia. Similar to findings reported by Pfeiffer et al. (2021b), caregivers in the present study reported experiencing concern for their child's emotional and social well-being, their child's ability to function independently, the health and safety of their child, and future implications. In addition, they reported challenges in navigating the medical system and seeking appropriate care, advocating for their child, and monitoring their child's health. This study demonstrates evidence of bureaucratic and physical barriers to accessing care for children with achondroplasia. Reasons for the challenges related to health care access differed between the two countries, reflecting the difficulties of two different health-care systems. Caregivers in Spain reported difficulty accessing specialists after their child reached a certain age, while those in the US reported insurance and location constraints for accessing providers far from home. Moreover, this study provides a narrative description of caregivers' experiences with pediatricians and other specialists, highlighting lack of knowledge and experience with achondroplasia.

Our results demonstrate differences in preferences and practices across countries. In particular, the opposition to limb lengthening expressed by US caregivers, which was in contrast to broader acceptance in Spain, has not been described in previous research on this topic (Balci et al., 2015; Kim, Agashe, et al., 2012; Kim, Balce, et al., 2012; Leiva-Gea et al., 2020). As new and less invasive treatment modalities become available (Legeai-Mallet & Savarirayan, 2020; Savarirayan et al., 2019; Savarirayan et al., 2020), it will be important to understand how these treatments are perceived by caregivers in different countries and whether these treatments positively affect the quality of life, in terms of both physical and socio-emotional functioning.

Our findings underscore the importance of routine psychosocial assessments and the provision of psychosocial support for those directly and indirectly impacted by achondroplasia. A number of instruments have been used to assess outcomes in individuals with achondroplasia (Hoover-Fong et al., 2021); to date, the Quality of Life in Short Stature Youth (QoLISSY) and the Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL™) are the only outcome tools for children that have been demonstrated to be reliable and valid in a cross-cultural context (Bloemeke et al., 2019). Participation in patient organizations has a positive impact on HRQoL, a finding that is consistent with those from other studies. (Pfeiffer et al., 2021a; Witt et al., 2017).

The main limitation of this study was a relatively small sample size located in two countries, which limits the generalizability of findings. However, our sample is diverse in terms of age and sex of individuals with achondroplasia

and geographic regions within the United States. As we conducted only one focus group per age group in each country, it was not possible to assess data saturation; however, the themes and perspectives reported by the same age groups in different countries were similar and verified by the caregivers. The structure of focus groups made it difficult to accurately quantify the frequency of impacts; instead, we provided an indication of prevalence of experiences but focused primarily on qualitative descriptions of important concepts.

5 | CONCLUSION

Study results provide a rich description of the multifaceted impacts of achondroplasia on the quality of life of affected children of varying ages and their families. Despite describing significant physical and socio-emotional challenges of living with achondroplasia, individuals, and caregivers also discussed positive aspects of achondroplasia and highlighted the importance of an accepting and supportive community. Insights and themes from this study could be further explored in larger qualitative and quantitative studies.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank all study participants for their time and willingness to share their experiences and views.

CONFLICT OF INTERESTS

R. Shediak, J. Quinn, and D. Kelly are employees and shareholders of BioMarin Pharmaceutical Inc. J. Hoover-Fong has received consulting fees from BioMarin, Therachon, and Ascendis, and grants from BioMarin. K. Mohnike has received honoraria from Biomarin, Kyowa Kirin, and Novo Nordisk and is a consultant for QED and investigator for Biomarin and Pfizer. R. Savarirayan has received consulting fees and grants from BioMarin, and consulting fees from Ascendis, QED, and Pfizer.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

R. Shediak, D. Kelly, J. Quinn, O. Moshkovich, and R. Ballinger were involved in the conception and design of the study. O. Moshkovich, R. Ballinger, H. Gerould, A. Williams, and M. A. Bellenger were involved in the acquisition and analysis of the data. R. Shediak, D. Kelly, J. Quinn, O. Moshkovich, R. Ballinger, J. Hoover-Fong, K. Mohnike, and R. Savarirayan were involved in the interpretation of the data. All authors were involved in drafting and revising the manuscript.

ETHICS

The study was approved by a central institutional review board, Salus IRB (Austin, TX, USA). Informed consent

was obtained for each participant prior to the focus groups; adolescent participants, who were consented to by their caregivers, also provided assent.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The de-identified individual participant data that underlie the results reported in this article (including text, tables, figures, and appendices) will be made available together with the research protocol and data dictionaries, for non-commercial, academic purposes. Additional supporting documents may be available upon request. Investigators will be able to request access to these data and supporting documents via a data-sharing portal beginning 6 months and ending 2 years after publication. Data associated with any ongoing development program will be made available within 6 months after approval of relevant product. Requests must include a research proposal clarifying how the data will be used, including proposed methods of data analysis. Research proposals will be evaluated relative to publicly available criteria available at www.BioMarin.com/patients/publication-data-request/ to determine if access will be given, contingent upon execution of a data access agreement with BioMarin Pharmaceutical Inc.

ORCID

Renée Shediak  <https://orcid.org/0000-0001-6468-7866>

REFERENCES

- Adler, K., Salanterä, S., & Zumstein-Shaha, M. (2019). Focus group interviews in child, youth, and parent research: An integrative literature review. *International Journal of Qualitative Methods*, 18, 160940691988727. <https://doi.org/10.1177/1609406919887274>
- Alade, Y., Tunkel, D., Schulze, K., McGready, J., Jallo, G., Ain, M., Yost, T., & Hoover-Fong, J. (2013). Cross-sectional assessment of pain and physical function in skeletal dysplasia patients. *Clinical Genetics*, 84(3), 237–243. <https://doi.org/10.1111/cge.12045>
- Balci, H. I., Kocaoglu, M., Sen, C., Eralp, L., Batibay, S. G., & Bilsel, K. (2015). Bilateral humeral lengthening in achondroplasia with unilateral external fixators: Is it safe and does it improve daily life? *The Bone & Joint Journal*, 97-b(11), 1577–1581. <https://doi.org/10.1302/0301-620x.97b11.36037>
- Bloemeke, J., Sommer, R., Witt, S., Bullinger, M., Nordon, C., Badia, F. J., González, F. L., Leiva-Gea, A., Delgado Rufino, F. B., Mayoral-Cleries, F., Romero-Sanchiz, P., Clamagirand Saiz, V., Nogueira-Arjona, R., Mohnike, K., & Quitmann, J. (2019). Cross-cultural selection and validation of instruments to assess patient-reported outcomes in children and adolescents with achondroplasia. *Quality of Life Research*, 28(9), 2553–2563. <https://doi.org/10.1007/s11136-019-02210-z>
- Bullinger, M., Quitmann, J., Power, M., Herdman, M., Mimoun, E., DeBusk, K., Feigerlova, E., Lunde, C., Dellenmark-Blom, M., Sanz, D., Rohenkohl, A., Pleil, A., Wollmann, H., & Chaplin, J. E. (2013). Assessing the quality of life of health-referred children and adolescents with short stature: Development

- and psychometric testing of the QoLISSY instrument. *Health and Quality of Life Outcomes*, 11, 76. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-11-76>
- Dhiman, N., Albaghdadi, A., Zogg, C. K., Sharma, M., Hoover-Fong, J. E., Ain, M. C., & Haider, A. H. (2017). Factors associated with health-related quality of life (HRQOL) in adults with short stature skeletal dysplasias. *Quality of Life Research*, 26(5), 1337–1348. <https://doi.org/10.1007/s11136-016-1455-7>
- Foreman, P. K., van Kessel, F., van Hoorn, R., van den Bosch, J., Shediach, R., & Landis, S. (2020). Birth prevalence of achondroplasia: A systematic literature review and meta-analysis. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, 182(10), 2297–2316. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61787>
- Fredwall, S. O., Maanum, G., Johansen, H., Snekkjevik, H., Savarirayan, R., & Lidal, I. B. (2020). Current knowledge of medical complications in adults with achondroplasia: A scoping review. *Clinical Genetics*, 97(1), 179–197. <https://doi.org/10.1111/cge.13542>
- Glaser, B. G., & Strauss, A. L. (1967). *The discovery of grounded theory: Strategies for qualitative research*. Aldine.
- Gollust, S. E., Thompson, R. E., Gooding, H. C., & Biesecker, B. B. (2003). Living with achondroplasia in an average-sized world: An assessment of quality of life. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, 120A(4), 447–458. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.20127>
- Hoover-Fong, J., Cheung, M. S., Fano, V., Hagenas, L., Hecht, J. T., Ireland, P., Irving, M., Mohnike, K., Offiah, A. C., Okenfuss, E., Ozono, K., Raggio, C., Tofts, L., Kelly, D., Shediach, R., Pan, W., & Savarirayan, R. (2021). Lifetime impact of achondroplasia: Current evidence and perspectives on the natural history. *Bone*, 146, 115872. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2021.115872>
- Horton, W. A., Hall, J. G., & Hecht, J. T. (2007). Achondroplasia. *The Lancet*, 370(9582), 162–172. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(07\)61090-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(07)61090-3)
- Ireland, P. J., McGill, J., Zankl, A., Ware, R. S., Pacey, V., Ault, J., Savarirayan, R., Sillence, D., Thompson, E. M., Townshend, S., & Johnston, L. M. (2011). Functional performance in young Australian children with achondroplasia. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 53(10), 944–950. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2011.04050.x>
- Joffe, H., & Yardley, L. (2004). *Content and thematic analysis, in research methods for clinical and health psychology*. SAGE.
- Kim, S. J., Agashe, M. V., Song, S. H., Choi, H. J., Lee, H., & Song, H. R. (2012). Comparison between upper and lower limb lengthening in patients with achondroplasia: A retrospective study. *Journal of Bone and Joint Surgery. British Volume (London)*, 94(1), 128–133. <https://doi.org/10.1302/0301-620x.94b1.27567>
- Kim, S. J., Balce, G. C., Agashe, M. V., Song, S. H., & Song, H. R. (2012). Is bilateral lower limb lengthening appropriate for achondroplasia?: Midterm analysis of the complications and quality of life. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 470(2), 616–621. <https://doi.org/10.1007/s11999-011-1983-y>
- Kitzinger, J. (1995). Qualitative Research. Introducing Focus Groups. *BMJ*, 311(7000), 299–302. <https://doi.org/10.1136/bmj.311.7000.299>
- Legeai-Mallet, L., & Savarirayan, R. (2020). Novel therapeutic approaches for the treatment of achondroplasia. *Bone*, 141, 115579. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2020.115579>
- Leiva-Gea, A., Delgado-Rufino, F. B., Queipo-de-Llano, A., Mariscal-Lara, J., Lombardo-Torre, M., & Luna-Gonzalez, F. (2020). Staged upper and lower limb lengthening performing bilateral simultaneous surgery of the femur and tibia in achondroplastic patients. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*, 140(11), 1665–1676. <https://doi.org/10.1007/s00402-020-03360-3>
- Mahomed, N. N., Spellmann, M., & Goldberg, M. J. (1998). Functional health status of adults with achondroplasia. *American Journal of Medical Genetics*, 78(1), 30–35. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-8628\(19980616\)78:1<30::aid-ajmg7>3.0.co;2-p](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-8628(19980616)78:1<30::aid-ajmg7>3.0.co;2-p)
- Matsushita, M., Kitoh, H., Mishima, K., Yamashita, S., Haga, N., Fujiwara, S., Ozono, K., Kubota, T., Kitaoka, T., & Ishiguro, N. (2019). Physical, mental, and social problems of adolescent and adult patients with achondroplasia. *Calcified Tissue International*, 104(4), 364–372. <https://doi.org/10.1007/s00223-019-00518-z>
- Pauli, R. M. (2019). Achondroplasia: A comprehensive clinical review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 14(1), 1. <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0972-6>
- Pfeiffer, K. M., Brod, M., Smith, A., Gianettoni, J., Viuff, D., Ota, S., & Charlton, R. W. (2021a). Assessing physical symptoms, daily functioning, and well-being in children with achondroplasia. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, 185(1), 33–45. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61903>
- Pfeiffer, K. M., Brod, M., Smith, A., Gianettoni, J., Viuff, D., Ota, S., & Charlton, R. W. (2021b). Assessing the impacts of having a child with achondroplasia on parent well-being. *Quality of Life Research*, 30(1), 203–215. <https://doi.org/10.1007/s11136-020-02594-3>
- Savarirayan, R., Irving, M., Bacino, C. A., Bostwick, B., Charrow, J., Cormier-Daire, V., le Quan Sang, K. H., Dickson, P., Harmatz, P., Phillips, J., Owen, N., Cherukuri, A., Jayaram, K., Jeha, G. S., Larimore, K., Chan, M. L., Huntsman Labeled, A., Day, J., & Hoover-Fong, J. (2019). C-type natriuretic peptide analogue therapy in children with achondroplasia. *The New England Journal of Medicine*, 381(1), 25–35. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1813446>
- Savarirayan, R., Tofts, L., Irving, M., Wilcox, W., Bacino, C. A., Hoover-Fong, J., Ullot Font, R., Harmatz, P., Rutsch, F., Bober, M. B., Polgreen, L. E., Ginebreda, I., Mohnike, K., Charrow, J., Hoernschemeyer, D., Ozono, K., Alanay, Y., Arundel, P., Kagami, S., ... Day, J. (2020). Once-daily, subcutaneous vosoritide therapy in children with achondroplasia: A randomised, double-blind, phase 3, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*, 396(10252), 684–692. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)31541-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31541-5)
- Savarirayan, R., Ireland, P., Irving, M., Thompson, D., Alves, I., Baratela, W. A. R., Betts, J., Bober, M. B., Boero, S., Briddell, J., Campbell, J., Campeau, P. M., Carl-Innig, P., Cheung, M. S., Cobourne, M., Cormier-Daire, V., Deladure-Molla, M., Pino, M., Elphick, H., ... Fredwall, S. O. (2021). International consensus statement on the diagnosis, multidisciplinary management and lifelong care of individuals with achondroplasia. *Nature Reviews Endocrinology*, 1–17. <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00595-x>. Online ahead of print.
- Slomine, B. (2011). Functional Independence measure for children. In J. S. Kreutzer, J. DeLuca, & B. Caplan (Eds.), *Encyclopedia of*

- clinical neuropsychology*. Springer. https://doi.org/10.1007/978-0-387-79948-3_1607
- Software, V. (2020). MAXQDA. VERBI GmbH.
- Thompson, N. M., Hecht, J. T., Bohan, T. P., Kramer, L. A., Davidson, K., Brandt, M. E., & Fletcher, J. M. (1999). Neuroanatomic and neuropsychological outcome in school-age children with achondroplasia. *American Journal of Medical Genetics*, 88(2), 145–153. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-8628\(19990416\)88:2<145::aid-ajmg10>3.0.co;2-b](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-8628(19990416)88:2<145::aid-ajmg10>3.0.co;2-b)
- Varni, J. W., Seid, M., & Kurtin, P. S. (2001). PedsQL™4.0: Reliability and validity of the pediatric quality of life inventory™ version 4.0 generic core scales in healthy and patient populations. *Medical Care*, 39, 800–812. <https://doi.org/10.1097/00005650-200108000-00006>
- Wigg, K., Tofts, L., Benson, S., & Porter, M. (2016). The neuropsychological function of children with achondroplasia. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, 170(11), 2882–2888. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37779>
- Witt, S., Kolb, B., Bloemeke, J., Mohnike, K., Bullinger, M., & Quitmann, J. (2019). Quality of life of children with achondroplasia and their parents—A German cross-sectional study. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 14(1), 194. <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1171-9>
- Witt, S., Rohenkohl, A., Bullinger, M., Sommer, R., Kahrs, S., Klingebiel, K. H., Klingebiel, R., & Quitmann, J. (2017). Understanding, assessing and improving health-related quality of life of young people with achondroplasia—A collaboration between a patient organization and academic medicine. *Pediatric Endocrinology Reviews*, 15(Suppl 1), 109–118. <https://doi.org/10.17458/per.vol15.2017.wrm.improvinghealthrelatedquality>
- Yonko, E. A., Emanuel, J. S., Carter, E. M., & Raggio, C. L. (2021). Quality of life in adults with achondroplasia in the United States. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 185(3), 695–701. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.62018>

How to cite this article: Shediach, R., Moshkovich, O., Gerould, H., Ballinger, R., Williams, A., Bellenger, M. A., Quinn, J., Hoover-Fong, J., Mohnike, K., Savarirayan, R. & Kelly, D. (2022). Experiences of children and adolescents living with achondroplasia and their caregivers. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, 00, e1891. <https://doi.org/10.1002/mgg3.1891>

Sak: 100-22. Vedlegg C

Nye metoder: Innspill til metoder (forslag/metodevarsler/oppdrag)

Alle har anledning til å komme med tilleggsopplysninger til en metode som er foreslått for nasjonal metodevurdering. Det er ønskelig at innspill kommer inn så tidlig som mulig i prosessen, fortrinnsvis før behandling i Bestillerforum RHF.

Bruk dette skjemaet for å gi innspill til forslag, metodevarsler og oppdrag. På nyemetoder.no vil nye forslag/metodevarsler ha statusen «Forslag mottatt/åpent for innspill» før behandling i Bestillerforum RHF. Utfylt skjema sendes nyemetoder@helse-sorost.no.

NB: Punkt 1-3 og 11 fylles ut av alle. Punkt 4-9 fylles ut avhengig av rolle og kjennskap til metoden.

Jeg er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet på nyemetoder.no (kryss av): ☒

Har du informasjon du mener ikke kan offentliggjøres, ta kontakt med sekretariatet før innsending.

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

1.Hvilken metode gjelder innspillet?	
Metodens ID nummer*:	ID2021_045
Metodens tittel:	Vosoritide (Voxzogo)

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

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Navn	Åsne Halstad Hanto og Lise Klaveness
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Norsk Interesseforening for Kortvokste (NiK)
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	Lise.Klaveness@fotball.no

3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)
Det vises til sak 067-21 (ID2021_045), herunder den forestående vurdering av metodevalg for vurdering av medikament Voxzogo (tidligere Vosoritide), samt til anke fra legemiddelselskap BioMarin av 4. mars og vårt tidligere innspill av 20. april d.å. I uke 17 var vi i kontakt med saksbehandler for å be om utsettelse av saken ettersom vårt innspill ikke var lagt ved sakspapirene til beslutningstakerne. Dette ble etterkommet og vi har forstått at saken skal opp igjen i slutten av inneværende måned. Vi ber om at begge innspillene fra NiK inngår i saksgrunnlaget. Vi anfører at den valgte metoden, Kostnad-nytte vurdering (metode C) ikke er den best egnede når medikamentet skal vurderes innført til bruk for våre barn som sårt trenger behandlingen. Voxzogo (Vosoritide) er en banebrytende behandling som virker på den underliggende

genetiske årsaken til den ekstreme veksthemmingen. Det er stor risiko for at medikamentets reelle nytteverdi ikke vil kunne fanges tilstrekkelig opp ved bruk av denne metoden. Dette både på grunn av at diagnosen er så vidt sjelden og rammer få personer og fordi det i dag ikke finnes noen alternativ behandling å sammenligne med.

Diagnosen er svært sjelden og rammer kun noen få pasienter hvert år. Dette gjør det i seg selv krevende å fremskaffe tilstrekkelig datagrunnlag for nytteverdi på kort sikt.

Til dette kommer at dette er et helt nytt, banebrytende medikament hvis testperiode er av begrenset varighet. Den ekstreme veksthemmingen som følger diagnosen har direkte og indirekte konsekvenser for pasientene hele livet. Det er ikke rimelig at de norske barna som nå trenger behandling skal gå glipp av muligheten til å motta effektiv og helt trygg behandling i kritiske år i påvente av tilstrekkelig datafangst.

At barn med akondroplasi (og foreldrene deres) opplever mange andre utfordringer enn de rent medisinske, og som er vanskelig å fange opp i kost-nyttevurderingen det legges opp til, underbygges av en helt ny og grundig artikkel om diagnosen, se brev av 20. april med vedlegg 2. Mange av utfordringene med å være kortvokst gjelder hele livet, og de fleste utfordringene blir tyngre og mer inngripende etter hvert som pasientene blir eldre. I en tradisjonell kost-nyttevurdering er det stor risiko for at den reelle og langsiktige nytteverdien ikke fanges tilstrekkelig opp.

Det vises til at personer med akondroplasi typisk krever livslang oppfølging som i de fleste sammenhenger har økonomiske og sosiale kostnader som ikke direkte treffer helsesystemet og dermed er vanskelig å fange opp i en ren kostnadseffektivitetsanalyse. Det følger av Meld. St. 34 (2015–2016) – Prioriteringsmeldingen at slike bredere hensyn bør inkluderes når nytte av en behandling vurderes, fra meldingen hitsettes:

Å ha god helse innebærer ikke bare fravær av sykdom. Mestring av dagliglivets gjøremål er viktig for de som lever med sykdom. Opplevelse av å ha god helse, mulighet for deltagelse i arbeids- og samfunnsliv og sosialt samvær er viktig for livskvaliteten. Slike hensyn bør inkluderes når nytte av behandling vurderes.

Det finnes etter hvert mye dokumentasjon på medisinske komplikasjoner hos barn med akondroplasi. I en stor amerikansk studie (CLARITY, nesten 1400 deltakere) rapporterte over 80% at de hadde hatt minst en akondroplasi-relatert operasjon. Inntil nylig har det derimot vært mindre dokumentert hvordan dette er for voksne. Dette har vært tema for et helt ferskt doktorgradsarbeid av den norske overlegen ved TRS kompetansesenter for sjeldne diagnoser, Svein O. Fredwall, <http://urn.nå.no/URN:NBN:no-95472>. Fredwall har undersøkt forekomst av medisinske komplikasjoner og påvirkning på funksjon, dagligliv og smerte hos voksne i en populasjons-basert studie¹, herunder at 70% av de voksne med akondroplasi har problemer med innsnevring av spinalkanalen i nakken eller ryggen (spinal stenose), 70% har kroniske smerter og 50% lider av hørselshemming:

¹ <https://www.sunnaas.no/seksjon/trs/PublishingImages/fag-og-forskning/kompetansesentre-og-tjenester/trs-kompetansesenter-for-sjeldne-diagnoser/prosjekter/pagaende-forskning-og-prosjekter/akondroplasi-studien/Akondroplasistudien%20Norsk%20oppsummering.pdf>

The Norwegian Adult Achondroplasia Study: Key findings

Spinal stenosis	= 70%
Impact on physical functioning and ADL	High
Chronic pain	= 70%
Obstructive sleep apnoea	= 60%
Hypertension (in men)	= 50%
Cardiovascular risk & type 2 diabetes	Low
Hearing loss	= 50%

5

Undersøkelsen viser dessuten at det er stor risiko for at voksne med akondroplasi vil oppleve alvorlig svekket psykososial helse, herunder rapporteres det om at kun 30% av de voksne med diagnosen er yrkesaktive:

Psychosocial health in adults with achondroplasia

- Psychosocial health reported lower in adults with achondroplasia
- More anxiety, depression, and low self-esteem
- A high proportion was single (60% in our study)
- Low work participation (30% overall in our study)

1. Jennings SE, Ditro CP, Bober MB, et al. Prevalence of mental health conditions and pain in adults with skeletal dysplasia. Qual Life Res. 2019;28(6):1457-1464.
2. Yonko EA, Emanuel JS, Carter EM, Raggio CL. Quality of life in adults with achondroplasia in the United States. Am J Med Genet A. 2021;185(3):695-701.
3. Fredwall SO, Steen U, de Vries O, et al. High prevalence of symptomatic spinal stenosis in Norwegian adults with achondroplasia: a population-based study. Orphanet J Rare Dis. 2020;15(1):123.

6

Myndighetene uttaler i sin egen vurdering av metoden, Probas Rapport 2021–16² kapittel 7.1.2 at Metode C «er aktuell der en ny metode sammenliknes med en annen som allerede er i bruk». For barn med akondroplasi finnes det ikke noen metode eller behandling som virker på årsaken til diagnosen p.t. Det er dessuten veldig få med klinisk ekspertise om akondroplasi og ingen med ekspertise om voxzogo (Vosoritide)-behandling.

Det anføres at diagnosens sjeldenhet og karakter, herunder det er krtisk for effekten at barna mottar behandling så tidlig som mulig, tilsier at myndighetene i dette tilfellet anvender en metode som gir større fleksibilitet og mulighet til å fange opp reell nytteverdi for denne sårbare gruppen. Vurderingen bør i stede basere seg på vurderinger av medikamentets trygghet, dets kliniske effektivitet og potensiale, samt budsjettpåvirkning.

Med vennlig hilsen

Åsne Hanto,

Ieder for Norsk interesseforening for kortvokste – NiK

² Evaluering av systemet for Nye metoder i spesialisthelsetjeneste: [rapport-evaluering-nye-metoder-2021115-ferdig.pdf \(regjeringen.no\)](#)

--

Nærmere informasjon om metoden og innspill til PICO*

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

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

Er metoden i bruk utenom kliniske studier i dag:
Fra hvilket tidspunkt har den vært i bruk:
Hvor er eventuelt metoden i bruk:

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

Beskriv kortfattet:

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

Beskriv kortfattet:

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

Hva kan oppfattes som en fordel for pasienter og brukere med denne metoden sammenlignet med aktuelle alternativer? Hvilke endepunkter/resultater av behandlingen er det aktuelt å måle? Beskriv kortfattet:

8. Spesielt for medisinsk utstyr (besvares av leverandør): CE-merking

Foreligger det CE-merking for bruksområdet som beskrives i metoden? I så fall angi type og tidspunkt:

9. Spesielt for legemidler (besvares av leverandør): Markedsføringstillatelse (MT)

Har legemiddelet MT for indikasjonen som omfattes av metoden? Angi i så fall tidspunkt eller ventet tidspunkt for MT:

10. Andre kommentarer

11. Interesser og eventuelle interessekonflikter

Beskriv dine relasjoner eller aktiviteter som kan påvirke, påvirkes av eller oppfattes av andre å ha betydning for den videre håndteringen av metoden som det gis innspill på (for eksempel: økonomiske interesser i saken, oppdrag eller andre bindinger).

Beskriv kortfattet: Innspillet fremmes av Norsk interesseforening for kortvokste (NiK) v/ leder Åsne Hanto. Lise Klaveness er gitt fullmakt til å være kontaktperson i saken.

Sak 100-22 - Vedlegg D (tidligere sak 083-22)**Til:** Bestillerforum, Nye Metoder

Oslo, 8. mai 2022

Statens Legemiddelverk

Fra: Norsk Interesseforening for Kortvokste (NiK)
Stallerudveien 89
0693 OSLO**Sak 067-21 (ID2021_045) – Voxzogo (Vosoritide) til behandling av akondroplasi - Anke over valg av vurderingsmetode****Vurderingsmetode**

Det vises til sak 067-21 (ID2021_045), herunder den forestående vurdering av metodevalg for vurdering av medikament Voxzogo (tidligere Vosoritide), samt til anke fra legemiddelselskap BioMarin av 4. mars og vårt tidligere innspill av 20. april d.å. I uke 17 var vi i kontakt med saksbehandler for å be om utsettelse av saken ettersom vårt innspill ikke var lagt ved sakspapirene til beslutningstakerne. Dette ble etterkommet og vi har forstått at saken skal opp igjen i slutten av innværende måned. Vi ber om at begge innspillene fra NiK inngår i saksgrunnlaget.

Vi anfører at den valgte metoden, Kostnad-nytte vurdering (metode C) ikke er den best egnede når medikamentet skal vurderes innført til bruk for våre barn som sårt trenger behandlingen. Voxzogo (Vosoritide) er en banebrytende behandling som virker på den underliggende genetiske årsaken til den ekstreme veksthemmingen. Det er stor risiko for at medikamentets reelle nytteverdi ikke vil kunne fanges tilstrekkelig opp ved bruk av denne metoden. Dette både på grunn av at diagnosen er så vidt sjelden og rammer få personer og fordi det i dag ikke finnes noen alternativ behandling å sammenligne med.

Diagnosen er svært sjelden og rammer kun noen få pasienter hvert år. Dette gjør det i seg selv krevende å fremskaffe tilstrekkelig datagrunnlag for nytteverdi på kort sikt.

Til dette kommer at dette er et helt nytt, banebrytende medikament hvis testperiode er av begrenset varighet. Den ekstreme veksthemmingen som følger diagnosen har direkte og indirekte konsekvenser for pasientene hele livet. Det er ikke rimelig at de norske barna som nå trenger behandling skal gå glipp av muligheten til å motta effektiv og helt trygg behandling i kritiske år i påvente av tilstrekkelig datafangst.

At barn med akondroplasi (og foreldrene deres) opplever mange andre utfordringer enn de rent medisinske, og som er vanskelig å fange opp i kost-nyttevurderingen det legges opp til, underbygges av en helt ny og grundig artikkel om diagnosen, se brev av 20. april med vedlegg 2. Mange av utfordringene med å være kortvokst gjelder hele livet, og de fleste utfordringene blir tyngre og mer inngripende etter hvert som pasientene blir eldre. I en tradisjonell kost-nyttevurdering er det stor risiko for at den reelle og langsiktige nytteverdien ikke fanges tilstrekkelig opp.

Det vises til at personer med akondroplasi typisk krever livslang oppfølging som i de fleste sammenhenger har økonomiske og sosiale kostnader som ikke direkte treffer helsesystemet og dermed er vanskelig å fange opp i en ren kostnadseffektivitetsanalyse. Det følger av Meld. St. 34

(2015–2016) – Prioriteringsmeldingen at slike bredere hensyn bør inkluderes når nytte av en behandling vurderes, fra meldingen hitsettes:

Å ha god helse innebærer ikke bare fravær av sykdom. Mestring av dagliglivets gjøremål er viktig for de som lever med sykdom. Opplevelse av å ha god helse, mulighet for deltagelse i arbeids- og samfunnsliv og sosialt samvær er viktig for livskvaliteten. Slike hensyn bør inkluderes når nytte av behandling vurderes.

Det finnes etter hvert mye dokumentasjon på medisinske komplikasjoner hos barn med akondroplasi. I en stor amerikansk studie (CLARITY, nesten 1400 deltakere) rapporterte over 80% at de hadde hatt minst en akondroplasi-relatert operasjon. Inntil nylig har det derimot vært mindre dokumentert hvordan dette er for voksne. Dette har vært tema for et helt ferskt doktorgradsarbeid av den norske overlegen ved TRS kompetansesenter for sjeldne diagnoser, Svein O. Fredwall, <http://urn.nå.no/URN:NBN:no-95472>. Fredwall har undersøkt forekomst av medisinske komplikasjoner og påvirkning på funksjon, dagligliv og smerte hos voksne i en populasjons-basert studie¹, herunder at 70% av de voksne med akondroplasi har problemer med innsnevring av spinalkanen i nakken eller ryggen (spinal stenose), 70% har kroniske smerter og 50% lider av hørselshemming:

The Norwegian Adult Achondroplasia Study: Key findings	
Spinal stenosis	≈ 70%
Impact on physical functioning and ADL	High
Chronic pain	≈ 70%
Obstructive sleep apnoea	≈ 60%
Hypertension (in men)	≈ 50%
Cardiovascular risk & type 2 diabetes	Low
Hearing loss	≈ 50%

Undersøkelsen viser dessuten at det er stor risiko for at voksne med akondroplasi vil oppleve alvorlig svekket psykososial helse, herunder rapporteres det om at kun 30% av de voksne med diagnosen er yrkesaktive:

Psychosocial health in adults with achondroplasia	
• Psychosocial health reported lower in adults with achondroplasia • More anxiety, depression, and low self-esteem • I high proportion was single (60% in our study) • Low work participation (30% overall in our study)	
1. Jennings SE, Ditro CP, Bober MB, et al. Prevalence of mental health conditions and pain in adults with skeletal dysplasia. Qual Life Res. 2019;28(6):1457-1464. 2. Yonko EA, Emanuel JS, Carter EM, Raggio CL. Quality of life in adults with achondroplasia in the United States. Am J Med Genet A. 2021;185(3):695-701. 3. Fredwall SO, Steen U, de Vries O, et al. High prevalence of symptomatic spinal stenosis in Norwegian adults with achondroplasia: a population-based study Orphanet J Rare Dis. 2020;15(1):123.	

¹ <https://www.sunnaas.no/seksjon/trs/PublishingImages/fag-og-forskning/kompetansesentre-og-tjenester/trs-kompetansesenter-for-sjeldne-diagnoser/prosjekter/pagaende-forskning-og-prosjekter/akondroplasi-studien/Akondroplasi studien%20Norsk%20oppsummering.pdf>

Myndighetene uttaler i sin egen vurdering av metoden, Probas Rapport 2021–16² kapittel 7.1.2 at Metode C «er aktuell der en ny metode sammenliknes med en annen som allerede er i bruk». For barn med akondroplasi finnes det ikke noen metode eller behandling som virker på årsaken til diagnosen p.t. Det er dessuten veldig få med klinisk ekspertise om akondroplasi og ingen med ekspertise om voxzogo (Vososritide)-behandling.

Det anføres at diagnosens sjeldenhet og karakter, herunder det er kritisk for effekten at barna mottar behandling så tidlig som mulig, tilsier at myndighetene i dette tilfellet anvender en metode som gir større fleksibilitet og mulighet til å fange opp reell nytteverdi for denne sårbare gruppen. Vurderingen bør i stede basere seg på vurderinger av medikamentets trygghet, dets kliniske effektivitet og potensiale, samt budsjettpåvirkning.

Med vennlig hilsen



Åsne Alstad Hanto

Leder, Norsk Interesseforening for Kortvokste

² Evaluering av systemet for Nye metoder i spesialisthelsetjeneste: [rapport-evaluering-nye-metoder-2021115-ferdig.pdf \(regjeringen.no\)](#)



Bestilling nr: ID2021_045 – Versjon 2

Tittel på bestillingen:

Vosoritide – Behandling av akondroplasi

Medisinsk effekt og nyhetsverdi:

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

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

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

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

Legemiddelkostnader (inkl. mva.)

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

Finansieringsordning:

Sykehus (H-resept)

Markedsføringstillatelse (MT):

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

Leveringstid:

Ikke kjent



Legemiddelverkets vurdering av bestillingens relevans/egnethet:

Bakgrunn/forslag:

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

BioMarin oppgir følgende hovedårsaker:

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

Legemiddelverkets vurdering

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

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

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

På bakgrunn av skriftlig innspill fra Norsk interesseforening for Kortvokste (NiK) av 20.04.22 og 09.05.22 har dette dokumentet blitt oppdatert.

Legemiddelverket anerkjenner behovet for nye behandlingsalternativer for denne pasientgruppen og har forståelse for at interesseforeningen gir innspill i denne saken. Innspillet fra NiK er sammenfallende med argumentasjonen som fremkommer i BioMarin sitt innspill. Det argumenteres mot å gjøre en kostnad-nyttevurdering av vosoritide med de samme argumenter som firma presenterer.

Formålet med metodevurderinger er å utarbeide et grunnlag for å vurdere de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Prioriteringskriteriene gjelder på tvers av hele helse- og omsorgssektoren og skal sikre rettferdig prioritering og fordeling på tvers av pasientgrupper. I innspillene beskrives det hva man ser hensiktsmessig å levere av dokumentasjon til en metodevurdering, men ikke hvordan det er tenkt å vise at prioriteringskriteriene er oppfylt for vosoritide.



Legemiddelverket vurderer som tidligere at dokumentasjonen fra de kliniske studiene er tilstrekkelig for å gjøre en kostnad-nytte-analyse, og foreslår at bestillingen med metodevurderingsløp C består for å få en best mulig vurdering av om prioriteringskriteriene er oppfylt. En kostnad-nytteanalyse vil belyse nytten av vosoritide sammenlignet med ingen behandling på livskvalitet og komplikasjoner i et livstidsperspektiv, slik NiK poengterer er viktig i sine innspill.

Kilder:

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

Saksnummer: 101-22.

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder
Dato:	06.05.2022

Vedrørende metode ID2018_093 Lanadelumab (Takhzyro) til behandling av hereditært angioødem. Innspill fra firma om ny vurdering.

Hva saken omhandler i korte trekk

Beslutningsforum for nye metoder besluttet følgende i sitt møte 25.10.2021:

1. *Lanadelumab (Takhzyro) innføres ikke til behandling av hereditært angioødem.*
2. *Det foreligger ikke tilstrekkelig dokumentasjon for den relative effekten av dette legemiddelet sammenlignet med dagens behandling, og kostnaden for legemiddelet er høyere enn kostnaden ved etablert behandling.*

Firma (Takeda) som markedsfører Takhzyro har sendt innspill til Nye metoder hvor de ber om ny vurdering av beslutningen fra Beslutningsforum og med forslag om innføring av metoden for en begrenset populasjon og med vilkår om bruk kun i andrelinje for pasienter som har feilet på behandling med nåværende anbudsvinner. Firma ønsker ikke at det gjøres en ny metodevurdering.

Forslag fra firma:

«Restricted population: Patients with HAE, aged 12 years or older, who have failed at least 1 prophylaxis treatment or are not eligible for currently approved alternatives. The proposed population is based on the evidence showing that efficacy of Takhzyro (reduction of number of attacks and duration of attack-free period) is observed irrespective of prior LTP use or severity of disease (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34287942/>).

Reimbursement conditions – same as recently recommended:

- Patients should have at least 1 attack per week at onset

Treatment should be evaluated after 3 months, and terminated if the number of attacks has not been reduced by 50%”.

Statens legemiddelverk sin vurdering:

Statens legemiddelverk har gått igjennom korrespondanse og forslag/innspill fra firma.

Legemiddelverket kan ikke se at det etterspørres noen ny vurdering eller utredning fra dem.

Dette synes å være et forslag om innføring med vilkår om bruk kun i andrelinje etter at det er feilet behandling med nåværende anbudsvinner. Bruk av vilkåret ser ut til å være begrunnet med muligheter for en økonomisk gevinst i forhold til dagens andrelinje behandling (nummer to i anbudet) samt å kunne dekke et medisinsk behov hos pasienter der dagens innførte andrelinje

NYE METODER

alternativ ikke er godt egnet. Det finnes ifølge firma ikke noen klinisk dokumentasjon for bruk av Takhzyro etter feilet behandling på dagens anbudsvinner.

Legemiddelverket ser ikke behov for noe egnethetsvurdering fra dem i saken.

Sykehusinnkjøp HF, LIS sin vurdering:

Dette er ikke et nytt pristilbud, men et forslag fra leverandør om en ny vurdering (ny Pasientgruppe og Comparator (i PICO)). Det er hittil ingen metodevurdering for denne subpopulasjonen.

Vedlegg til saken

Vedlegg 1. ID2018_093 Lanadelumab (Takhzyro). Innspill firma

Vedlegg 2. ID2018_093 Lanadelumab (Takhzyro). Forslagsskjema for nasjonale metodevurderinger

To: Members of Bestilleforum

Re: Takhzyro (lanadelumab) for routine prevention of recurrent attacks of hereditary angioedema (HAE) (ID2018_093) – **confidential**.

Takeda AS is disappointed with the recent Beslutningsforum decision to reject reimbursement of Takhzyro (lanadeumab) for the third time, despite its benefit recognized by NoMA in 2019 and a price that is the lowest in Europe.

Together with Norwegian clinicians and Patient Representatives, we are very concerned that **the current reimbursement and tender results severely limit effective prophylaxis options available in Norway compared to the other Nordic countries and beyond**. Specifically, for patients who fail or are not suitable for the newly-approved Orladeyo (berotralstat, ID2021_048), the only prophylaxis treatment is Cinryze IV, with lower efficacy, higher treatment burden and higher cost than Takhzyro. For patients who cannot receive IV infusions, **there will be no prophylaxis alternative at all**. As the relative effectiveness of Oreladeyo has not been assessed, we cannot estimate how many Norwegian patients could be affected.

We urge and request the members of Bestilleforum to recommend that Beslutningsforum reconsiders a restricted approved of Takhzyro, as described below. Our proposal reflects the results of the HAE tender and reimbursement conditions applied to Orladeyo. It should be noted that **had Takhzyro been approved in June 2021, the health system would have saved over 6 million NOK in the last 6 months vs currently used prophylaxis treatments** (Ref: Reseptregisteret); our proposal offers an even higher price discount.

Proposal:

1. Restricted population:

Patients with HAE, aged 12 years or older, who have failed *at least* 1 prophylaxis treatment or are not eligible for currently approved alternatives. The proposed population is based on the evidence showing that **efficacy of Takhzyro (reduction of number of attacks and duration of attack-free period) is observed irrespective of prior LTP use or severity of disease** (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34287942/>).

2. Reimbursement conditions – same as recently recommended for Orladeyo :

- Patients should have at least 1 attack per week at onset
- Treatment should be evaluated after 3 months, and terminated if the number of attacks has not been reduced by 50%.

3. Proposed price:

Max AUP: kr177,375.30 (no change)

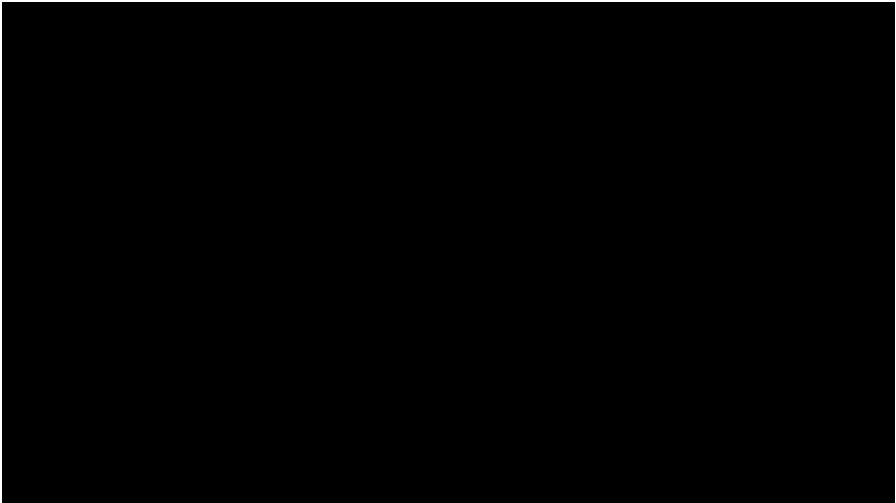
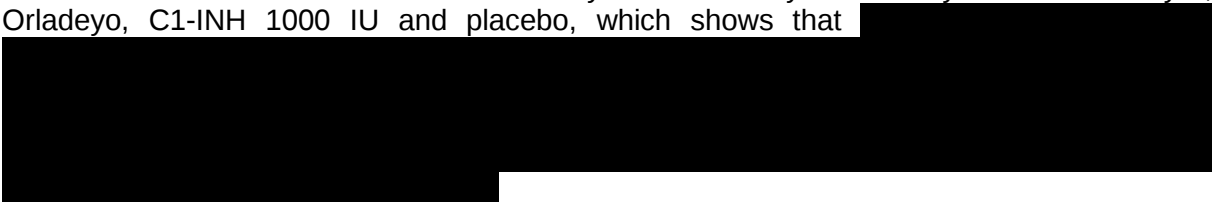
AIP: kr138,411.00 (no change)



Summary of evidence

Takhzyro is currently **the only long-term prophylaxis drug for HAE with long term** efficacy and safety data (average 30 months) based on the results of the OLE study, after nearly 3 years of treatment, Takhzyro remained highly effective in reducing HAE attacks, including attacks requiring acute treatment, moderate/severe attacks, and high-morbidity attacks and was generally well tolerated (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34287942/>).

Takeda has also conducted statistical analyses of efficacy and safety data of Takhzyro, Orladeyo, C1-INH 1000 IU and placebo, which shows that



Expected budgeted consequences

According to its SPC, **Takhzyro's dosing can be reduced** from 300mg every 2 weeks to every 4 weeks in patients who are stably attack free on treatment, especially in patients with low weight. This has **direct impact on reducing treatment costs**. Today, there is increasing evidence of this practice from markets where Takhzyro has been available for the sufficient length of time and Takeda has shared the most complete dataset available with LIS in April 2021 – it has been included in the *Prisnotat* and summarized below (B Buttgereit T, Vera C, Weller K, Gutsche A, Grekowitz EM, Aykanat S, Wahn V, Krüger R, Maurer M, Magerl M, Lanadelumab efficacy, safety, and injection interval extension in HAE - a real life study, *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* (2021)).

In summary, the results of 34 patients treated with Takhzyro show that the dosing (injection) interval of Takhzyro can be extended in most patients: at the time of data analysis, only 18% of patients were receiving Takhzyro every 2nd week and 22/34 patients were still in the process of increasing their dosing intervals. Importantly, **79% of patients were treated every 4th week or less frequently**. This is **the first study to show that increase in dosing interval of Takhzyro can minimize the treatment burden without a negative impact on efficacy**.

Dosing interval (QxW)	% of patients with the dosing interval
2	18%
3	3%
4	35%
5	21%
6	18%
7	3%
13	3%

With our last offer of [REDACTED] flat discount (LIS-GIP [REDACTED] /unit) and using the results from Germany, a weighted-average cost of Takhzyro in Norway would be [REDACTED] **per patient per year, [REDACTED] lower than the cost of Cinryze 1000IU** (kr1,274,574 per patient per year). Whilst we appreciate this data should be interpreted with a degree of caution, the results are consistent with the HELP-03 study, where 77% of patients were stably attack-free at 6 months, thus qualifying for an increase in dosing interval from Q2w to Q4w. Real-life data from other markets, whilst less mature, show a very similar trend.

Compared to current yearly HAE drug spending (Reseptregisteret data from 2017-2020) for 15 patients with highest drug consumption, Takhzyro **will be [REDACTED] cheaper and result in budget savings of 22 million NOK per year** at dosing intervals of Q2W; with less frequent dosing, the potential savings will be even greater as shown in the figure below.

FIGURE DELETED AS CONTAINED CONFIDENTIAL DETAILS

Saksnummer: 101-22. Vedlegg 2

Forslag om nasjonal metodevurdering

Viktig informasjon – se på dette først og husk å krysse av!

- Innsendte forslag til nasjonale metodevurderinger vil bli publisert i sin helhet. Har du informasjon du mener ikke kan offentliggjøres, ta kontakt med sekretariatet før innsending. **Forslagsstiller er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet (kryss av):** ☒
- Forslagsstiller har fylt ut punkt 18 nedenfor: «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av): ☒
- Dette skjemaet brukes for å sende inn forslag om metodevurdering på nasjonalt nivå i Nye metoder. Skjemaet gjelder ikke forslag om forskningsprosjekter. En metodevurdering er en type kunnskapsoppsummering, og for at en slik skal kunne utføres, behøves dokumentasjon eksempelvis fra gjennomførte kliniske studier. Manglende dokumentasjonsgrunnlag kan være en av årsakene til at Bestillerforum RHF ikke gir oppdrag om en metodevurdering.
- Hvis forslaget gjelder et medisinsk utstyr, er forlagsstiller kjent med dokumentet [Veiledende kriterier for håndtering av medisinsk utstyr i Nye metoder](#) (link) (kryss av): ☐

Opplysninger om forlagsstiller

Navn/kontaktperson	Karolina Minda
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Takeda Norge AS
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	Karolina.minda@takeda.com / 95365787
Dato for innsending av forslag	13.12.2021

Opplysninger om metoden som foreslås

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

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

Takhzyro (lanadelumab) for routine prevention of recurrent attacks of hereditary angioedema (HAE) (ID2018_093) – restricted reimbursement

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Takeda asks the members of Bestilleforum to recommend that Beslutningsforum considers a reimbursement of Takhzyro with restrictions (see Takeda's offer sent separately). Takeda propose following restrictions:

1. Patients with HAE, aged 12 years or older, who have **failed at least 1 prophylaxis treatment or are not eligible for currently approved alternatives.**
2. Patients should have at least 1 attack per week at onset.
3. Treatment should be evaluated after 3 months, and terminated if the number of attacks has not been reduced by 50%.

Takeda's proposal reflects the results of the HAE tender and reimbursement conditions applied to Orladeyo.

It should be noted that **had Takhzyro been approved in June 2021, the health system could have saved at least 6 million NOK in the last 6 months vs currently used prophylaxis** (Ref: Reseptregisteret).

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

Takhzyro is currently **the only long-term prophylaxis drug for HAE with long term** efficacy and safety data (average 30 months). Based on the results of the OLE study, after nearly 3 years of treatment, Takhzyro remained highly effective in reducing HAE attacks, including attacks requiring acute treatment, moderate/severe attacks, and high-morbidity attacks and was generally well tolerated.

Expected budgeted consequences

According to its SPC, **Takhzyro's dosing can be reduced** from 300mg every 2 weeks to every 4 weeks in patients who are stably attack free on treatment, especially in patients with low weight. This has **direct impact on reducing treatment costs**. Today, there is increasing evidence of this practice from markets where Takhzyro has been available for the sufficient length of time and Takeda has shared the most complete dataset available with LIS in April 2021 – it has been included in the *Prisnotat* and summarized below.

The results show that the dosing (injection) interval of Takhzyro can be extended in most patients. At the time of data analysis, **nearly 80% of patients were treated every 4th week or less frequently**. This is **the first study to show that increase in dosing interval of Takhzyro can minimize the treatment burden without a negative impact on efficacy**.

With our price offer and using the dosing regimen results from Germany, a weighted-average cost of Takhzyro in Norway would be **much lower than the cost of Cinryze 1000IU**.

Compared to current yearly HAE drug spending (Reseptregisteret data from 2017-2020) for 15 patients with highest drug consumption, introducing Takhzyro **will result in budget savings of tens of millions NOK per year** at dosing intervals of every second week; with less frequent dosing, the potential savings will be even greater.

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

Takhzyro for treating patients with HAE, aged 12 years or older, who have **failed at least 1 prophylaxis treatment or are not eligible for currently approved alternatives.**

The proposed population is based on the evidence showing that efficacy of Takhzyro (reduction of number of attacks and duration of attack-free period) is observed irrespective of prior long term prophylaxis use or severity of disease.

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

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

Currently 4 medications have marketing authorization for long term prophylactic treatment for HAE, all with different modes of administrations: Cinryze (intravenous), Orladeyo (oral), Berinert (subcutaneous) and Takhzyro (subcutaneous).

Only two of them are reimbursed (Cinryze IV and Orladeyo), and only one (Orladeyo) is in the national HAE tender (LIS 2099a) – this means that in practice Norwegian clinicians and patients have only one treatment option available - Orladeyo. The relative efficacy and safety of Orladeyo has never been assessed, and no incremental clinical benefit proven versus alternative treatments.

Takeda is very concerned that **the current reimbursement and tender results severely limit effective prophylaxis options available in Norway compared to the other Nordic countries and beyond.**

The benefit of Takhzyro was acknowledged by NoMA, but the size of the incremental benefit could not be formally determined because of lack of sufficient data for the **comparator** - Cinryze. Note that the data for Cinryze considered not sufficient in 2019, was acceptable for NoMA back in 2012 for the same indication (metodevurdering 2012/03929-19)

- | 6. Forslaget gjelder: | Ja | Nei |
|--|-------------------------------------|--------------------------|
| En metode som er aktuell for spesialisthelsetjenesten | ☒ | ☐ |
| En ny og innovativ metode | ☐ | ☐ |
| Et nytt bruksområde, eller en ny indikasjon for en etablert metode | ☐ | ☐ |
| En sammenligning mellom flere metoder | ☐ | ☐ |
| Er metoden tatt i bruk? | ☐ | ☐ |
| Hvis ja – metode er tatt i bruk i klinisk praksis | ☐ | ☐ |
| Hvis ja – metode er tatt i bruk innen forskning/utprøving | ☐ | ☐ |
| Revurdering/utfasing av en metode som er tatt i bruk i klinisk praksis | ☐ | ☐ |

Eventuelle kommentarer til bruken av metoden:

Self administered injections every second week or less frequently.

7. Hva omfatter metoden som foreslås (flere kryss mulig)?

Legemiddel ☒

Medisinsk utstyr som er CE-merket* ☐

*Angi klassifisering og bruksområde:

Medisinsk utstyr som ikke er CE-merket ☐

Prosedyre ☐

Screening ☐

Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud ☐

Organisatorisk oppsett av helsetjenesten ☐

Annet (beskriv) ☐

8. Finansieringsansvar Ja Nei

Har spesialisthelsetjenesten et finansieringsansvar for metoden i dag? ☒ ☐

Vil spesialisthelsetjenesten kunne få finansieringsansvar for metoden? ☐ ☐

Eventuelle kommentarer:

Important: Takeda is not asking for a new HTA – the complete data package was submitted and reviewed by NoMA during the original HTA and redoing it wouldn't add any new information and insights.

However, **there is a clear unmet need for prophylaxis treatments**, as explained in our proposal (separate attachment)– the tender reduces options available to Norwegian HAE patients and incremental effectiveness of the 1L treatment (Orladeyo) has not been assessed. Our proposal for use of Takhzyro after min 1 prophylaxis treatment would offer and effective options at an actual cost that is lower than Cinryze 1000IU and we therefore ask that it be considered in that context by Bestilleforum and Beslutningsforum.

Compared to current yearly HAE drug spending (Reseptregisteret data from 2017-2020) introducing Takhzyro **will result in significant budget savings.**

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

☐ ☐

Angi eventuelt hvilke og kommenter eventuelt behov for endringer:

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

Angi eventuelt type strålekilde, utstyr og stråleeksponering:

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

The potential societal savings are great due to increase in the quality of life for patients and their relatives, the return to work and returned ability for active family and social life.

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

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

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

HAE is a severe rare hereditary disease with risk for death especially due to the risk of laryngeal attacks.

Forventet effekt

Risk benefit profile has been assessed through regulatory approval

Sikkerhet og bivirkninger

Risk benefit profile has been assessed through regulatory approval

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Approximately 10 patients

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

In addition to drug saving budgets the potential reduction in hospital stays, consulting with specialists etc

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

1. B Buttgereit T, Vera C, Weller K, Gutsche A, Grekowitz EM, Aykanat S, Wahn V, Krüger R, Maurer M, Magerl M, Lanadelumab efficacy, safety, and injection interval extension in HAE - a real life study, *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* (2021)
2. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34287942/>

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

Takeda AS

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

Yes, 01.12.2020

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

The required price parity for Takhzyro to Cinryze 1000IU, an IV treatment approved in 2012, would mean a 65% reduction in price for a new innovative treatment with a benefit not only in efficacy and safety, but also easy administration for patients. The average discount LIS has achieved per October 2021 for new drugs is 49%, which is significantly below the expectation authorities have to the Takhzyro discount.

The choice of Cinryze 1000IU twice a week dosage regimen as a sole price comparator does not reflect Norwegian clinical practice for prophylactic treatment where C1-inhibitors are often updosed. This was confirmed by Norwegian clinicians, recognized by NoMA in their assessment, and supported by the real world data from Reseptregisteret.

Until today (2021) the following offers have been made by Takeda and rejected by Norwegian authorities:

- Price lowest in Europe
- Alternative price agreement
- Real world data from Reseptregisteret on actual spending on HAE in Norway
- Reimbursement restrictions to specific patient population

Takeda is concerned that neither efficacy and safety data; real world data from Prescription Registry or feedback from main Norwegian and international clinical experts have been taken into consideration by authorities when the reimbursement decision was made.

18. Interesser og eventuelle interessekonflikter

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

oppdrag i forbindelse med, eller andre bindinger knyttet til metoden eller aktører som har interesser i metoden.)

Takeda is a marketing authorization holder for Takhzyro.

Saksnummer: 102-22

Status for oppdrag om benmargskreft (ref. ID2019_072)

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Folkehelseinstituttet
Dato:	06.05.2022

Hva saken omhandler i korte trekk

FHI ønsker å oppdatere Bestillerforum for nye metoder om utviklingen i arbeidet med den fullstendige metodevurderingen om legemidler for benmargskreft (ID2019_072).

Bakgrunn for saken

FHI fikk 27.05.2019 i oppdrag å utarbeide en fullstendig metodevurdering for behandling av benmargskreft. I Bestillerforum for nye metoder den 22.11.2021 informerte FHI om at arbeidet var utfordrende, og det ble besluttet at Folkehelseinstituttet skulle komme tilbake med en ny oppdatering nå ferdigstilling nærmet seg. FHI ønsker i denne saken å oppdatere Bestillerforum for nye metoder om utviklingen i arbeidet.

Status for arbeidet

Arbeidet med å ferdigstille metodevurderingen har fortsatt på den måten som ble skissert i Bestillerforum for nye metoder i november 2021. Status kan oppsummeres i følgende punkter:

- Rapportutkast ble delt med deler av ekspertgruppa 25.10.21.
- Responsen var svært negativ og vi så oss nødt til å gjennomgå alle innsigelser, grundig (jf. tidligere rapportering til Bestillerforum).
- En sentral kritisk innvending, som også diskuteres internasjonalt, dreier seg om inklusjon av ulike undergrupper av RRMM-pasienter i samme nettverksmetaanalyse (NMA). F.eks. har noen studier en overvekt av pasienter som har gjennomgått flere behandlingslinjer, mens i andre studier har pasientene stort sett gjennomgått få behandlingslinjer. Spørsmålet er om visse pasientkarakteristika medfører såkalt «effect modification». Er det slik at legemiddel X har dårligere effekt (sammenliknet med legemiddel Y) dersom pasientene har gjennomgått mange behandlingslinjer? Hvis dette er tilfelle, skaper det problemer for NMA.
- Vi har sett oss nødt til å gjøre omfattende analyser for å undersøke det empiriske grunnlaget for om «effect modification» er et problem for NMA for RRMM-behandling. Dette arbeidet ferdigstilles i disse dager. Vi vil publisere dette internasjonalt fordi våre analyser er et viktig bidrag til den pågående debatten om dette.
- En annen kritikk gikk, slik vi tolker den, på måten vi hadde presentert resultatene på. Vi har derfor gjort omfattende endringer i presentasjonen.
- Ettersom kritikken var omfattende og har tatt tid å besvare, har vi også måttet oppdatere litteratursøket og inkludere flere studier (som innebærer nye analyser osv.)
- Vi sender rapportutkast (både effektanalyser og helseøkonomiske analyser) til fagvurdering og ekspertgruppe før sommeren. Vi forventer at det vil ta en del uker før vi mottar tilbakemeldinger, og vi forventer relativt omfattende tilbakemeldinger. Vi sikter derfor mot ferdigstilt rapport i oktober 2022.

Saksnummer: 103-22.

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder
Dato:	10.05.2022

Metode og oppdrag: ID2021_025 Elivaldogene autotemcel til behandling av ABCD1-mutasjon og cerebral adrenoleukodystrofi.

Hva saken omhandler:

Oppdrag gitt av Bestillerforum for nye metoder 15.02.2021: En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for elivaldogene autotemcel til behandling av ABCD1-genmutasjon og cerebral adrenoleukodystrofi. Firma oppfordres til å sende inn dokumentasjon via det nordiske samarbeidet, FINOSE. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS. Statens legemiddelverk og Folkehelseinstituttet kommer tilbake til Bestillerforum RHF hvis det under metodevurderingen av legemiddelet viser seg at det er aktuelt å vurdere behov for separat oppdrag på diagnostikk.

Statens legemiddelverk har nå opplyst om at markedsføringstillatelsen (MT) er trukket i EMA.

Link her: [Skysona, INN-elivaldogene autotemcel \(europa.eu\)](#) og [Skysona | European Medicines Agency \(europa.eu\)](#)

Forslag til beslutning: Oppdraget avbestilles.

Saksnummer: 104-22

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder og Statens legemiddelverk
Dato:	12.05.2022

Presisering av navn på metoder og oppdrag fra Bestillerforum: ID2019_004, ID2020_108, ID2020_107. Notat fra Statens legemiddelverk og Sekretariatet for Nye metoder.

Hva saken omhandler i korte trekk

Det kan gjennom MT-prosessen bli endringer i den indikasjon som firma først søkte om markedsføringstillatelse (MT) på og den indikasjon som blir godkjent. Det er behov for å presisere navn på metoder/oppdrag slik at det er tydelig hva som er til vurdering. Orienterer Bestillerforum for nye metoder her om at følgende presisering(er) er foretatt:

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

-ID2019_004 Angiotensin II (Giapreza) til behandling av refraktær hypotensjon hos voksne med septisk eller andre typer distributive sjokk som forblir hypotensive til tross for adekvat væskerestitusjon og administrasjon av katekolaminer og andre tilgjengelige behandlinger med vasopressorer.

Beslutning i Bestillerforum for nye metoder (28.01.2019)

En forenklet metodevurdering (effekt og kostnader) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for angiotensin II til behandling av lavt blodtrykk ved sjokk.

Dette ble 03.05.2022 endret / presisert til:

En forenklet metodevurdering (effekt og kostnader) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for angiotensin II (Giapreza) til behandling av refraktær hypotensjon hos voksne med septisk eller andre typer distributive sjokk som forblir hypotensive til tross for adekvat væskerestitusjon og administrasjon av katekolaminer og andre tilgjengelige behandlinger med vasopressorer.

-ID2020_108 Pralsetinib (Gavreto) til behandling av voksne med avansert RET-fusjonspositiv ikke-småcellet lungekreft som ikke tidligere har blitt behandlet med en RET-hemmer.

Beslutning i Bestillerforum for nye metoder (14.12.2020).

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for pralsetinib (Gavreto) til behandling av RET-positiv, ikke-småcellet lungekreft etter kjemoterapi.

Dette ble 05.05.2022 endret / presisert til:

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for pralsetinib (Gavreto) til behandling av voksne med avansert RET-fusjonspositiv ikke-småcellet lungekreft som ikke tidligere har blitt behandlet med en RET-hemmer. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

NYE METODER

-ID2020_107 Roksadustat (Evrenzo) til behandling av voksne pasienter med symptomatisk anemi som er assosiert med kronisk nyresykdom (CKD).

Beslutning i Bestillerforum RHF 14.12.2020

En forenklet metodevurdering med en vurdering av effekt og sikkerhet (B) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for roxadustat til behandling av anemi hos voksne med kronisk nyresvikt. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Dette ble 11.05.2022 endret/presisert til:

En forenklet metodevurdering med en vurdering av effekt og sikkerhet (B) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for roxadustat (Evrenzo) til behandling av voksne pasienter med symptomatisk anemi som er assosiert med kronisk nyresykdom (CKD). Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Saksnummer: 105-22.

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder
Dato:	06.05.2022

Legemidler til behandling av covid-19 – status EMA-godkjenning

Hva saken omhandler i korte trekk

Bestillerforum for nye metoder ble i møtet 17.01.2022 orientert om at det er etablert en interregional arbeidsgruppe for legemidler ved covid-19 i spesialisthelsetjenesten. Arbeidsgruppen utveksler ny og oppdatert kunnskap og er beredskapsstøtte.

Sekretariatet viser også til prosessen med å utvikle faglige råd for bruk av covid-19 legemidler som gjøres i regi av Helsedirektoratet

Utvikling, utprøving og godkjenning av legemidler til behandling av covid-19 – status fra EMA.

Sekretariatet for Nye metoder har opprettet et dokument for å vise status over utvikling, utprøving og godkjenning av legemidler til behandling av covid-19. Listen viser:

- Tabell over legemidler godkjent av EMA til behandling av covid-19
- Tabell over legemidler under pågående vurdering hos EMA til behandling av covid-19

Listen vedlegges her som orientering til Bestillerforum for nye metoder.

Metodevarsel for Kasirivimab og imdevimab (Ronapreve)

Legemiddelverket har utarbeidet et metodevarsel for kasirivimab og imdevimab (Ronapreve) til behandling av covid-19 hos sykehusinnlagte pasienter fra 12 år.

Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Legemiddelet har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller USA men er under vurdering hos EMA.

Legemiddelverket anbefaler at det ikke bestilles en metodevurdering.

Vedlegg til saken

Vedlegg 1: Tabeller over status EMA godkjenning for legemidler til behandling av covid-19 per mai 2022.

Vedlegg 2: Metodevarsel for Kasirivimab og imdevimab (Ronapreve)

Saksnummer: 105-22. Vedlegg 1

Statusdokument – legemidler mot covid 19 i spesialisthelsetjenesten

05. mai 2022

Utvikling, utprøving og godkjenning av legemidler til behandling av covid-19

Lenke til side hos Statens legemiddelverk: [Legemidler til behandling av covid-19 - Legemiddelverket](#)

Tabell over legemidler godkjent av EMA til behandling av covid-19

Virkestoff/handelsnavn	Type legemiddel	Status godkjent MT	Bruksområde og lenke til mer info hos SLV
Tixagevimab og cilgavimab (Evusheld)	Monoklonalt antistoff, injeksjon	Godkjent 24.03.2022	Forebyggende bruk. Lenke her
Nirmatrelvir og ritonavir (Paxlovid)	Antiviralt legemiddel, tablett, protease-hemmer	Godkjent 27.01.2022	Tidlig i forløpet. Lenke her
Sotrovimab (Xevudy)	Monoklonalt antistoff, infusjon	Godkjent 16.12.2021	Xevudy brukes til behandling av voksne og ungdom fra 12 år (og veier over 40 kg) som er tidlig i sykdomsforløpet og har økt risiko for å utvikle alvorlig covid-19-sykdom. Hensikten er å redusere risiko for utvikling av alvorlig sykdom og sykehusinnleggelse hos covid-19 pasienter. Lenke her
Kasirivimab og imdevimab (Ronapreve)	Monoklonalt antistoff, infusjon	Godkjent 12.11.2021	Ronapreve (casirivimab og imdevimab, også kjent som REGN-COV2) brukes til behandling av voksne og ungdom fra 12 år (og veier over 40 kg) som er tidlig i sykdomsforløpet og som har økt risiko for å utvikle alvorlig covid-19-sykdom. Ronapreve kan også brukes forebyggende hos voksne og ungdom fra 12 år som har risiko for å bli smittet med SARS-CoV-2 (viruset som forårsaker covid-19). Lenke her

Regdanvimab (Regkirona)	Monoklonalt antistoff, infusjon	Godkjent 12.11.2021	Regkirona (regdanvimab) brukes til behandling av voksne pasienter som er tidlig i sykdomsforløpet og som har økt risiko for å utvikle alvorlig covid-19-sykdom. Lenke her
Remdesivir (Veklury)	Antiviralt legemiddel, infusjon, nukleosid-analog	Betinget godkjenning 03.07.20. Utvidet indikasjon desember 2021	Den betingede godkjenningen gjaldt voksne og ungdom (fra 12 år) med lungebetennelse og behov for tilskudd av oksygen. Utvidet indikasjon: Veklury (remdesivir) til voksne covid-19 pasienter med lungebetennelse, som ikke har behov for oksygentilskudd og har økt risiko for å utvikle alvorlig covid-19. Altså er godkjenningen av Veklury utvidet til å gjelde også noe tidligere i sykdomsforløpet. Behandlingen bør starte innen 7 dager etter symptomstart. Lenke her
Tocilizumab (RoActemra)	Immundepressive, infusjon, IL-6-hemmer	Godkjent 06.12.2021	RoActemra (tocilizumab) til voksne covid-19 pasienter som trenger tillegg av oksygen eller pustestøtte. Altså er legemidlet aktuelt å bruke hos pasienter som har alvorlig sykdom og er inneliggende på sykehus. Lenke her
Anakinra (Kineret)	Immundepressive, infusjon, IL-1-hemmer	Godkjent 16.12.2021	Kineret (anakinra) til voksne covid-19 pasienter med lungebetennelse og behov for oksygentilskudd. Legemiddelet er aktuelt å bruke hos pasienter som har alvorlig sykdom og er inneliggende på sykehus. Lenke her
Deksametason (Flere handelsnavn)	Immundepressive, infusjon, tablett	Godkjent i Norge for bruk ved covid-19	Ved alvorlig covid-19. Lenke her

Tabell over legemidler under pågående vurdering hos EMA

Virkestoff/handelsnavn	Type legemiddel	Status godkjent MT	Bruksområde
------------------------	-----------------	--------------------	-------------

Bamlanivimab og etesevimab	Monoklonalt antistoff, infusjon	Firmaet trakk søknad 02.11.2021	Lenke her
Molnupiravir (Lagevrio)	Antiviralt legemiddel, tablett, nukleosid-analog	Pågående. Prosess startet 25.10.2021	Tidlig i forløpet. Lenke her
Baricitinib (Olumiant)	Immundempende, tablett, JAK-hemmer	Pågående. Prosess startet 29.04.2021	Ved alvorlig covid-19. Lenke her

Metodevarsel for legemiddel

1. Status og oppsummering

Kasirivimab og imdevimab (Ronapreve) til behandling av covid-19 hos sykehusinnlagte pasienter fra 12 år

1.1 Oppsummering*

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

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: J06BD07

Virkestoffnavn:
kasirivimab og imdevimab

Handelsnavn:
Ronapreve

Legemiddelform:
Injeksjons-/infusjonsvæske,
oppløsning

MT-søker/innehaver:
Roche Registration GmbH
(1)

1.3 Metodetype

- ☒ Legemiddel
☐ Annet

1.4 Tag (merkna)

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

1.5 Finansieringsansvar

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

1.6 Fagområde

Infeksjonssykdommer

1.7 Bestillingsanbefaling

Metodevurderinger

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

Kommentar:

1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

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

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Covid-19 er en infeksjonssykdom forårsaket av koronaviruset SARS-CoV-2. Koronavirusfamilien omfatter mange ulike virus som kan gi luftveisinfeksjon. SARS-CoV-2 ble identifisert i januar 2020. Det er identifisert flere mutasjoner av viruset, som overvåkes internasjonalt (3). Smitte med SARS-CoV-2 skjer fortrinnsvis ved nær kontakt med smittet person ved at man blir eksponert for små og store dråper som inneholder virus fra luftveiene. Inkubasjonstiden er vanligvis 4-5 dager. Luftveisinfeksjonen som forårsakes av SARS-CoV-2 kan gi alt fra milde symptomer til alvorlig sykdom, og i sjeldne tilfeller død. De første symptomene er vanligvis fra øvre luftveier: vondt i halsen, forkjølelse, lett hoste, i tillegg til sykdomsfølelse, hodepine og muskelsmerter. Noen utvikler mer alvorlige symptomer som tung pust, brystmerter og forvirring (3).

Alvorlige forløp, som krever behandling på sykehus, kan inntreffe 4-7 dager etter sykdomsdebut. Røntgenundersøkelse av lungene kan vise forandringer som tyder på virus-lungeinfeksjon. 15-25 % av sykehusinnlagte covid-19-pasienter trenger intensivbehandling. Den vanligste årsaken er respirasjonssvikt, mens annen organsvikt (vanligst hjerte, nyre, lever), koagulasjonsforstyrrelser og septisk sjokk kan være årsaker til kritisk sykdom. Kritisk sykdom kjennetegnes oftest av tegn til en kraftig inflammatorisk aktivering med forhøyede verdier av inflammatoriske markører (for eksempel CRP, ferritin, IL-6) (3).

I mars 2022 passerte Norge 1,3 mill. meldte tilfeller av smitte av SARS-CoV-2. Per 18.03.22 hadde 10 605 personer vært innlagt på sykehus med covid-19 og 1 796 av disse var innlagt på intensivavdeling. 2 169 personer var meldt døde som følge av covid-19 per 18.03.22 (4). Pasientgrunnlaget for behandling med kasirivimab og imdevimab i Norge er usikkert. Hvor mange pasienter med covid-19 som vil kunne være aktuelle for behandling vil i stor grad avhenge av den videre smittesituasjonen for SARS-Cov-2, samt framtidige effekt- og sikkerhetsdata for legemidlet. Studier tyder på at legemidlet ikke er virksomt mot omikronvarianten av covid-19, som på nåværende tidspunkt er den dominerende varianten i Norge (5, 6).

Dagens behandling

Vaksine gir god beskyttelse mot alvorlig sykdom (3). Den generelle behandlingen av covid-19 består i febernedsettende, oksygentilførsel og intravenøs væskebehandling etter behov. Pasienter med lavt oksygeninnhold i blodet kan ha nytte av immundempende behandling med et kortison-preparat. De fleste pasienter vil også få behandling som skal redusere risikoen for blodpropp. Bruk av pustemaskin (respirator) er aktuelt hos kritisk syke på intensivavdeling (7). Per mars 2022 er åtte legemidler godkjent til behandling av covid-19 (8). Det foreligger en nasjonal veileder for medikamentell behandling av covid-19. Kasirivimab og imdevimab anbefales ikke per i dag da det ikke foreligger tilstrekkelig dokumentasjon på effekt på sirkulerende varianter av SARS-CoV-2 (9).

Virkningsmekanisme	Kasirivimab (IgG1k) og imdevimab (IgG1λ) er to rekombinante humane monoklonale antistoffer som binder seg til to ulike områder på det spike-protein-reseptorbindende domenet på SARS-CoV-2-viruset. Dette hindrer at viruset binder seg til ACE2-reseptorer på overflaten av cellene i luftveiene og hindrer derved viruset i å komme seg inn i celler (10).
Tidligere godkjent indikasjon	- Behandling av covid-19 hos voksne og ungdom i alderen 12 år og eldre som veier minst 40 kg og som ikke trenger supplerende oksygenbehandling og som har forhøyet risiko for å utvikle alvorlig covid-19. - Forebygging av covid-19 hos voksne og ungdom i alderen 12 år og eldre som veier minst 40 kg
Mulig indikasjon	Behandling av covid-19 hos sykehusinnlagte pasienter 12 år og eldre, som veier minst 40 kg (1).
Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics	☐ Metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis) ☒ Metoden vil ikke medføre bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis) ☐ Det er på nåværende tidspunkt uavklart om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Populasjon (n = antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Sykehusinnlagte ≥ 12 år med mistenkt eller bekreftet SARS-CoV-2-infeksjon. n = 9 785	Kasirivimab + imdevimab + i tillegg til standard behandling	Standard behandling (ingen placebo for intervensjonen)	Primært: - Død uansett årsak etter 28 dager Sekundære: - Tid til utskrivning - Kompositt av behov for respirator og død	NCT04381936 RECOVERY En randomisert, kontrollert, åpen studie som sammenligner flere mulige behandlingsalternativer med vanlig behandling gitt i sykehus	Estimeres avsluttet november 2032 Første fase avsluttes november 2022 Foreløpige resultater er publisert av Mussini et al 2022
Pasienter ≥ 18 år med positiv test på SARS-CoV-2 med symptomstart ≤ 10 dager og sykehusinnlagt ≤ 72 timer før randomisering og oppfylt en av følgende: 1. Ikke behov for oksygen 2. Oksygenmetning $> 93\%$ på lav oksygentilførsel 3. Høyintens oksygenterapi uten respirator 4. Respiratorbehandling n = 2 252	Kasirivimab + imdevimab	Placebo	Primære utfall: - Endring fra baseline over tid i virusbelastning - Andel pasienter død eller med behov for respirator, dag 6-29 - Andel pasienter død eller med behov for respirator dag 1-29 - Insidens av pasienter som døde eller hadde behov for respirator - Andel pasienter med behandlingstrengende alvorlige bivirkninger - Andel pasienter med hypersensitivitetsreaksjoner	NCT04426695 COV-2066 En randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie Fase I/II/III	Studien er avsluttet Ikke publisert

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt	- Tidligere godkjent indikasjon for metoden er ikke foreslått metodevurdert. Se NyeMetoder ID2022_012 . - Andre metoder til behandling av covid-19 er ikke foreslått metodevurdert. Se NyeMetoder ID2021_133 , ID2021_122 , ID2021_101 , ID2021_064 og ID2020_052 .
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (11, 12). - Metoden er under vurdering i det europeiske nettverket for metodevurdering, EUnetHTA (13).
Metodevarsel	- Det foreligger minst ett relevant metodevarsel (2).

4. Referanser

1. European Medicines Agency. CHMP Draft agenda for the meeting on 21-24 February 2022 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-21-24-february-2022-meeting_en.pdf.
2. Spesialist Pharmacy Service. Casirivimab + imdevimab 2020 [updated Jan 22. Available from: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/casirivimab-imdevimab/>.
3. Folkehelseinstituttet. Fakta om koronaviruset SARS-CoV-2 og sykdommen covid-19 2022 [Available from: <https://www.fhi.no/nettpub/coronavirus/fakta/fakta-om-koronavirus-coronavirus-2019-ncov/?term=&h=1>.
4. Folkehelseinstituttet. Statistikk om koronavirus og covid-19 2022 [Available from: <https://www.fhi.no/sv/smittsomme-sykdommer/corona/dags--og-ukerapporter/dags--og-ukerapporter-om-koronavirus/>.
5. Roche Group Media Relations. Statement 2021216: Ronapreve does not retain neutralising activity against Omicron variant 2021 [updated 16.12.2021. Available from: <https://www.roche.com/search?query=ronapreve+omikron&page=2&page=1&page=1#documents>.
6. Wang P, Nair MS, Liu L, Iketani S, Luo Y, Guo Y, et al. Antibody resistance of SARS-CoV-2 variants B.1.351 and B.1.1.7. Nature. 2021;593(7857):130-5.
7. Oslo Universitetssykehus. Covid-19-behandling 2021 [updated 21.12.2021. Available from: <https://oslo-universitetssykehus.no/behandlinger/covid-19>.
8. Statens Legemiddelverk. Aktuelle legemidler mot covid-19 i EU 2021 [updated 28.01.2022. Available from: [https://legemiddelverket.no/godkjenning/legemidler-mot-covid-19/aktuelle-legemidler-mot-covid-19-i-eu#tocilizumab-\(roactemra\)](https://legemiddelverket.no/godkjenning/legemidler-mot-covid-19/aktuelle-legemidler-mot-covid-19-i-eu#tocilizumab-(roactemra)).
9. Helsedirektoratet. Korona - beslutninger og anbefalinger. 7.3 Medikamentell behandling av covid-19 [Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/veiledere/koronavirus/vaksiner-smittevernustyr-og-legemidler/medikamentell-behandling-av-covid-19#behandling-med-casirivimab-imdevimab-anbefales-ikke>.
10. Statens Legemiddelverk. Preparatomtale Ronapreve 2021 [updated 19.11.2021. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ronapreve-epar-product-information_no.pdf.
11. Kreuzberger N, Hirsch C, Chai KL, Tomlinson E, Khosravi Z, Popp M, et al. SARS-CoV-2-neutralising monoclonal antibodies for treatment of COVID-19. Cochrane Database Syst Rev. 2021;9:CD013825.
12. Heustess AM, Allard MA, Thompson DK, Fasini PS. Clinical Management of COVID-19: A Review of Pharmacological Treatment Options. Pharmaceuticals (Basel). 2021;14(6).
13. EUnetHTA Rolling Collaborative Review (RCR16) Authoring Team. Casirivimab and Imdevimab (REGN-COV2) for the treatment of COVID-19. 2021. Contract No.: RCR16, v3.0.

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
24.04.2022	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden
*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no . Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.	

Saksnummer: 106-22.

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder
Dato:	12.05.2022

Oppfølging av oppdrag fra HOD etter Evalueringen

Hva saken omhandler i korte trekk

Det er enighet om at det er behov for at Bestillerforum for nye metoder har et fast punkt på møtene i Bestillerforum en tid fremover for at det skal være anledning til å drøfte det som det eventuelt er behov for i felleskap.

Saksnummer: 107-22.

Eventuelt