

Innkalling til møte i Bestillerforum for nye metoder

Sted: Digitalt møte

Tidspunkt: Mandag 22. mai kl. 13:00- 14:00.

Deltakere: Helse Sør-Øst RHF v/ Leder av Bestillerforum, fagdirektør Ulrich Spreng
Helse Midt-Norge RHF v/ Fagdirektør Björn Gustafsson
Helse Vest RHF v/ Fagdirektør Bjørn Egil Vikse
Helse Nord RHF v/ Fagdirektør Geir Tollåli
Helsedirektoratet v/ Seniorrådgiver Ingvild Grendstad
Helsedirektoratet v/ Seniorrådgiver Hege Wang
Folkehelseinstituttet v/ Avdelingsdirektør Martin Lerner
Folkehelseinstituttet v/ Avdelingsdirektør 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 Ingvild Klevan
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, fagdirektør Ulrich Spreng.

Saksnummer	Sakstittel	Type sak
Sak 081-23	Protokoll fra møte 24. april 2023.	<i>Til godkjenning.</i>
Sak 082-23	Forslag: ID2023_037 Metoksyfluran (Penthrox) som akutt smertelindring ved moderate til sterke smerter som følge av traume hos voksne som er ved bevissthet.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 083-23	Forslag: ID2023_038 Normalt humant immunglobulin (Cuvitru) som substitusjonsbehandling ved primært immunsviktsyndrom eller hypogammaglobulinemi.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 084-23	Forslag: ID2023_039 Normalt humant immunglobulin (Hizentra PFS) som substitusjonsbehandling ved primært immunsviktsyndrom eller	<i>Til drøfting.</i>

NYE METODER

	hypogammaglobulinemi. PFS =pre-filles syringes/ferdigfylt sprøyte.	
Sak 085-23	Metodevarsel: ID2023_046 Utstyr til bruk ved hastekeisersnitt for å stabilisere og beskytte barnets hode (eks. på utstyr Fetal Pillow).	<i>Til drøfting.</i>
Sak 086-23	Metodevarsel: ID2023_050 Trastuzumabderukstekan (Enhertu) til behandling av voksne med inoperabel eller metastatisk HER2-positiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) etter tidligere systemisk behandling.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 087-23	Metodevarsel: ID2023_051 Elacestrant til behandling av postmenopausale kvinner og menn med avansert eller metastatisk hormonreseptor (HR)-positiv, human epidermal vekstfaktorreseptor 2 (HER2)-negativ brystkreft.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 088-23	Metodevarsel: ID2023_052 Talquetamab til behandling av voksne med tilbakevendende og refraktær myelomatose, som har mottatt minst tre tidligere behandlinger, inkludert et immunmodulerende middel, en proteasomhemmer og et anti-CD38-antistoff.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 089-23	Metodevarsel: ID2023_054 Dabrafenib og trametinib i kombinasjon til behandling av gliom hos barn over 1 år.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 090-23	Metodevarsel: ID2023_055 Nivolumab (Opdivo) som adjuvant behandling etter fullstendig reseksjon av stadium IIB-C melanom.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 091-23	Metodevarsel: ID2023_056 Leniolisib til behandling av aktivert fosfoinositid 3-kinase delta syndrom (APDS).	<i>Til drøfting.</i>
Sak 092-23	Metodevarsel: ID2023_057 Zilukoplan til behandling av generalisert myasthenia gravis hos voksne.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 093-23	Metodevarsel: ID2023_058 Lebrikizumab til behandling av moderat til alvorlig atopisk dermatitt hos voksne og ungdom over 12 år.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 094-23	Oppdrag: ID2017_101 Emtricitabin/tenofoviridisoproksilfumarat (Truvada) som pre-eksposisjonell profylakse (PrEP) mot HIV-infeksjon. Notat fra Statens legemiddelverk.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 095-23	Presisering av navn på metoder og oppdrag fra Bestillerforum: ID2021_131,	<i>Til orientering.</i>

NYE METODER

	ID2022_020, ID2022_043. Notat fra Statens legemiddelverk og Sekretariatet for Nye metoder.	
Sak 096-23	Oppfølging av oppdrag fra HOD etter Evalueringen.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 097-23	Eventuelt	

Bestillerforum for nye metoder

24.04.2023 - protokoll

man. 24 april 2023, 13.00 - 14.00

Deltakere

Ulrich Johannes Spreng, Bjørn Gustafsson, Bjørn Egil Vikse, Geir Tollåli, Ingvild Grendstad, Hege Wang, Kjetil Brurberg, Martin Lerner, Asbjørn Mack, Runar Skarsvåg, Camilla Hjelm, Hilde Røshol, Kirsti Hjelme, Elisabeth Bryn, Marianne Saugestad, Ingvild Klevan, Ole Tjomsland, Hanne Husom Haukland, Eva Godske Friberg, Øystein Kydland, Karianne Johansen, Ellen Nilsen, Helene Orthagen, Barbra Schjoldager Frisvold, Karianne Mollan Tvedt, Michael Vester

Møteprotokoll

Sak 064-23 Protokoll fra møte 20. mars 2023. Til godkjenning.

Beslutning

Protokoll fra møtet 20.03.2023 ble godkjent.

Sak 065-23 Forslag: ID2023_034 Pirfenidon til behandling av progressiv lungefibrose av ikke-ideopatisk type (non-IPF). Off-label bruk. Til drøfting.

Etter patentutløp har virkestoffet lav kostnad. Bestillerforum for nye metoder ser ikke behov for en nasjonal metodevurdering.

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder gir ikke oppdrag om en nasjonal metodevurdering. Legemiddelprisen til RHF-ene er lav og det er ikke behov for å foreta en vurdering av prioriteringskriteriene. Det er opp til fagmiljøet å vurdere om legemidlet skal brukes utenfor godkjent indikasjon.

Sak 066-23 Forslag: ID2023_036 Eculizumab (Soliris) til behandling av akutt trombotisk mikroangiopati hvor plasmaferese ikke er egnet behandling. Til drøfting.

Beslutning

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for eculizumab (Soliris) til behandling av akutt trombotisk mikroangiopati hvor plasmaferese ikke er egnet behandling. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 067-23 Metodevarsel: ID2023_032 Dyp hjernestimulering som behandling for terapiresistente tvangslidelser. Til drøfting.

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder gir ikke oppdrag om en nasjonal metodevurdering. Bestillerforum oppfordrer helseforetak som vurderer å ta metoden i bruk til å gjennomføre en mini-metodevurdering.

Sak 068-23 Metodevarsel: ID2023_033 Magnetiske katetre med radiofrekvens til perkutan endovaskulær arteriovenøs fisteldannelse til bruk ved hemodialyse ved kronisk nyresvikt (...). Til drøfting.

Beslutning

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

Sak 069-23 Metodevarsel: ID2023_028 Ritlecitinib til behandling av alvorlig flekkvist håravfall (alopecia areata) hos pasienter fra 12 år. Til drøfting.

Beslutning

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for ritlecitinib til behandling av alvorlig flekkvist håravfall (alopecia areata) hos pasienter fra 12 år. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 070-23 Metodevarsel: ID2023_040 Durvalumab (Imfinzi) til behandling av voksne med inoperabelt levercellekarsinom. Til drøfting.

Saken ønskes vurdert i sammenheng med et annet oppdrag innen terapiområdet, ID2022_115_Durvalumab (Imfinzi) og tremelimumab i kombinasjon til behandling av voksne med inoperabelt levercellekarsinom.

Beslutning

Saken utsettes. Statens legemiddelverk melder inn saken på nytt til Bestillerforum for nye metoder når metoden er vurdert i sammenheng med oppdrag ID2022_115.

Sak 071-23 Metodevarsel: ID2023_041 Selperkatinib (Retsevmo) 1. linjebeh. av pasienter fra 12 år med avansert RET-fusjons+ skjoldbruskkjertelkreft. Til drøfting.

Beslutning

En forenklet metodevurdering (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for selperkatinib (Retsevmo) til førstelinjebehandling av pasienter fra 12 år med avansert RET-fusjonspositiv skjoldbruskkjertelkreft. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 072-23 Metodevarsel: ID2023_042 Selperkatinib (Retsevmo) til behandling av voksne med avanserte eller metastatiske RET-fusjonspositive solide (...). Til drøfting.

Beslutning

En forenklet metodevurdering (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for selperkatinib (Retsevmo) til behandling av voksne med avanserte eller metastatiske RET-fusjonspositive solide svulster som progredierer under eller etter tidligere systemisk behandling, eller som ikke har et adekvat behandlingstilbud. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 073-23 Metodevarsel: ID2023_043 Avapritinib (Ayvakyt) til behandling av indolent systemisk mastocytose. Til drøfting.

Beslutning

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for avapritinib (Ayvakyt) til behandling av indolent systemisk mastocytose. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 074-23 Metodevarsel: ID2023_044 Vamorolone til behandling av Duchenne muskeldystrofi. Til drøfting.

Beslutning

En forenklet metodevurdering (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for vamorolone til behandling av Duchenne muskeldystrofi. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 075-23 Metodevarsel: ID2023_045 Cabotegravir for preeksponeringsprofylakse av HIV-1-infeksjon. Til drøfting.

Beslutning

En forenklet metodevurdering (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for cabotegravir som preeksponeringsprofylakse av HIV-1-infeksjon. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 076-23 Oppdrag: ID2022_073 Darolutamid (Nubeqa) i kombinasjon med docetaxel til behandling av metastatisk hormonsensitiv prostatakraft. Forslag om endring av oppdrag. Notat fra SLV. Til drøfting.

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder endrer oppdraget til: En forenklet metodevurdering (løp A) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for darolutamid (Nubeqa) til menn med metastatisk hormonsensitiv prostatakraft (mHSPC) i kombinasjon med docetaxel og androgen deprivasjonsbehandling. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 077-23 Oppdrag: ID2020_087 Venetoclax (Venclyxto) i komb. med hypometylerende agens (HMA) til behandling av voksne med nydiagnostisert AML (...). Innspill fra Blodkreftforeningen. Til orientering.

Innspillet er publisert på metodesiden og tas med i forberedelse av saken til beslutning.

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder tar saken til orientering.

Sak 078-23 Presisering av navn på metoder og oppdrag fra Bestillerforum: ID2022_010, ID2022_123. Notat fra Statens legemiddelverk og Sekretariatet for Nye metoder. Til orientering.

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder tar saken til orientering.

Sak 079-23 Oppfølging av oppdrag fra HOD etter Evalueringen. Notat fra sekretariatet for Nye metoder. Til drøfting.

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder tar saken til orientering.

Sak 080-23 Eventuelt

Det var ingen saker til eventuelt.

Saksnummer 082-23 Oppsummering fra sekretariatet

ID2023_037 Metoksyfluran (Penthrox) som akutt smertelindring ved moderate til sterke smerter som følge av traume hos voksne som er ved bevissthet. (forslag)

Kort om metoden fra forslaget:

- Forslagsstiller er: firma
- Ber om en vurdering av Penthrox til bruk i sykehus/akuttmottak og prehospital sektor til pasienter som er ved bevissthet, enten i stedet for eller som bro til dagens akutte smertebehandling i Norge, som for eksempel morfin og fentanyl.
- Legemidlet er til inhalasjon via en håndholdt inhalator og administreres under tilsyn av helsepersonell.
- Penthrox er metodevurdert tidligere til indikasjonen 2- eller 3-linjebehandling av akutt moderat til alvorlig smerte (ID2017_074) i 2018. Statens legemiddelverk gjorde da en budsjettkonsekvensanalyse på oppdrag av Bestillerforum. Beslutningsforum besluttet å ikke innføre metoden.
- Vurderingen fra 2018 ble basert på bare en studie, «STOP!». Siden da er det kommet to nye kliniske studier, InMEDIATE and MEDITA. Det pågår også en studie i Norge ved den prehospital virksomhet til Sykehuset Innlandet HF, PreMeFen.
- Det er flere årsaker til at det kan bli suboptimal smertebehandling i den akutte fasen. Med Penthrox er det for eksempel ikke behov for intravenøs tilgang for administrering slik det kan være med annen akuttmedisin. Pentrox kan fylle en «unmet need» som akutt smertelindring til voksne som er ved bevissthet og har moderate til sterke smerter som følge av traume.
- Forslagsstiller antar at inntil 40 000 pasienter per år kan være aktuell for behandling med Penthrox etter full implementering i ambulansetjenester og akuttmottak.
- Ifølge forslagsstiller rapporterer helsepersonell flere steder i Norge at Penthrox er tatt i bruk i ambulansetjenesten/klinisk praksis.

Egnetthetsvurdering fra Statens legemiddelverk, SLV (hele vurderingen vedlagt)

- Penthrox er til akuttbehandling, og det er få akuttbehandlinger som har vært metodevurdert tidligere i Nye metoder.
- Resultater fra den pågående norske studien, PreMeFen, vil være nyttig i en vurdering av Penthrox til akutt smertelindring. Studien er designet for å undersøke om Penthrox ikke er dårligere enn (non-inferior) intranasal fentanyl og IV morfin på akutte smerter. Resultater fra denne studien er forventet tidligst i slutten av 2023.
- I en akuttmedisinsk setting vil organisatoriske og praktiske forhold knyttet til bl.a. administrering av ny behandling sammenlignet med dagens behandling være viktig, i tillegg til effekt på smerter og behandlingskostnader. Det vil være krevende å belyse disse momentene i en nasjonal metodevurdering på gruppenivå på en slik måte at de blir dekkende for ulike akuttmedisinske virksomheter.
- Det bør vurderes om det er hensiktsmessig å benytte ressurser på metodevurdering av et legemiddel til kortvarig akuttbehandling, eller om det skal være opptil den enkelte akuttmedisinske virksomhet å regulere bruk av denne typen legemiddel innenfor sine organisatoriske og budsjettmessige rammer. EMA har vurdert at Penthrox har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og har gitt markedsføringstillatelse.

Innspill – innspillene er vedlagt

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:

- Helse Midt-Norge RHF: Ingen.
- Helse Nord RHF: 1 innspill.
- Helse Sør-Øst RHF: Ingen.
- Helse Vest RHF: Ingen.

Innspill fra fagmedisinsk forening (FMF):

- Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer påvirkes.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 01.08.2018.

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):

POA Pharma Scandinavia AB

Name of proposal contact:

Simon Lawrence

Telephone number:

+45 3117 4300

E-mail address:

simon.lawrence@galen-pharma.com

Date and locality:

3. March 2023 – Birkerød Denmark.

1. Proposer's title on the proposal: *

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

Methoxyflurane (Penthrox®) for acute pain relief of moderate to severe pain following trauma in conscious adult patients. [1]

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

Penthrox® is a fast onset, non-invasive and non-opioid, inhaled analgesic indicated for the emergency relief of moderate to severe pain in conscious adult patients with trauma and associated pain in the emergency department and prehospital sector.

Penthrox® is self-administered under the supervision of a *physician, nurse, emergency- or health care personnel* at 3mL. The maximum dose cannot exceed 15 ml per week. Penthrox® takes less than one minute to administer, its onset of action is rapid – within 6-10 inhalations the effect starts, and it provides pain relief for up to 25-30 minutes. Patients can assess their own pain level and titrate the amount of inhaled Penthrox® for adequate pain control.[1] In addition, Penthrox® has a well-established safety profile with no reported respiratory depression nor clinically significant effects on vital signs, and adverse events are usually mild and transient.[2]

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 Norwegian Association for Physicians (Norsk Legeforening) issued treatment guidelines for pain in 2009.[8] Normally, acute pain is treated with analgesics, and the choice of analgesics is based on the World Health Organization's (WHO) pain ladder. The following treatments are given, as based on the WHO ladder:

1. **Non-opioids** (e.g., paracetamol and/or possibly NSAIDs) ± adjuvant. [8]
2. **Weaker opioids** (codeine or tramadol) for mild to moderate pain (*if the pain is persisting or increasing*) ± non-opioid and adjuvant. [8]
 - *If needed, this step can be skipped, with direct transition to treatments in step 3.*
3. **Stronger opioids** (e.g., morphine [8], fentanyl [IV/intranasal], esketamine [sometimes + benzodiazepine] [10]) for moderate to severe pain (*if the pain is persisting or increasing*) ± non-opioid and adjuvant, can be given until the patient has achieved good pain relief. [8]

According to health care professionals in Norway, Penthrox® is already in use in the prehospital sector in the ambulance service. POA Pharma Scandinavia AB applies for evaluation of the use of Penthrox® for conscious adult patients with trauma and associated pain in the hospital/ED and prehospital sector either as a sole agent replacing the use of, or as a bridging agent to, current standard analgesic agents in Norway, e.g., morphine and fentanyl.

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 | ☐ | ☒ |

Despite the decision from the decision forum not to implement Pentrox® for use in the specialist health services, Pentrox® is currently used in Norwegian clinical practice, highlighting the demand for a new fast and effective treatment for trauma and associated pain.

Pentrox® has been used in 2022 across the following regions in Norway:

Rogaland/Nordland/Oslo/Viken/Innlandet/Vestfold&Telemark/Agder/

Vestland/Trøndelag/Troms & Finnmark

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

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

N/A

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

N/A

6. Application of the technology:

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

Penthrox® is a fast onset, non-invasive and non-opioid, inhaled analgesic indicated for acute pain relief of moderate to severe pain following trauma in conscious adult patients. [1] Hence, Penthrox® will be used in the emergency department and prehospital sector.

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?

☒ ☐

It is assumed that it is the specialist health services that currently have and will have the financing responsibility for Penthrox®, even though it has not been recommended for implementation by Nye Metoder.

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

Yes No

☐ ☒

N/A

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

Yes No

☐ ☒

N/A

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)?)

As previously mentioned, Pentrox® is indicated for acute pain relief of moderate to severe pain following trauma in conscious adult patients.[1] Hence, Pentrox® will be used in both the prehospital (e.g., ambulance service) and the hospital (e.g., emergency department) setting.

The patient population of interest include adult conscious patients with moderate to severe pain [1], and Pentrox® is expected to be given either as a sole agent replacing the use of, or as a bridging agent to, current standard anagelsic agents in Norway (e.g., morphine and fentanyl).

Including Pentrox® in Norwegian clinical practice will lead to an increase in efficiency and safety of pain management in patients with trauma and associated pain in the prehospital and hospital/ED setting. In addition, Pentrox® will not lead to any negative consequences for other parties.

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.

The following PICO is relevant for this assessment:

- **Patient:** conscious adult patients with trauma and associated pain in the hospital/ED and pre-hospital sector
- **Intervention:** Methoxyflurane (Pentrox®)
- **Comparator:** Standard Analgesic Agents (SAT), e.g., morphine and fentanyl
- **Outcome:** Moderate to severe acute pain relief (measured with the Numeric Rating Scale [NRS] and/or Visual Analogue Scale [VAS]).

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

Penthrox® was assessed by NoMA in 2018 (ID2017_074), following a request for a budget impact analysis from the ordering forum. Following the assessment, the decision forum decided to not implement Penthrox® for use in the specialist health services.

The first submitted proposal for evaluation of Penthrox® included information for the STOP! trial only. This new proposal for evaluation is submitted since **two additional clinical trials have been undertaken and published** and a third **investigator initiated Norwegian study (PreMeFen)** is ongoing (*please see section 14 on clinical efficacy for more information*). In addition, **Penthrox® has been taken into clinical practice in Norway, which highlights the demand for a new fast and effective treatment for trauma related pain replacing the use of, or as a bridging agent to, current standard anagelsic agents.**

The most common complaint of acute trauma patients attending the emergency department (ED) is pain, with a prevalence of 70% in the prehospital setting and 91% in the hospital/EDs. Despite this, undertreatment of pain is a widespread problem in the emergency setting. [2, 3] Effective pain management improves both patient comfort and satisfaction, but also aids mobilization and subsequent treatment of the patient, which leads to shorter hospital stays. [3]

There are several reasons for suboptimal pain management in the emergency setting (both prehospital and hospital setting), including underassessment of pain, time or resource constraints, lack of training, aversion to opioid analgesia and patient reluctance.[3] In addition, there are also limitations of currently available treatments/limited pain relief toolbox (especially in the prehospital setting), such as requirement for intravenous (IV) line placement and limited efficacy of weak analgesics.[3]

The first attempt of inserting peripheral intravenous catheterization fails in 12-26 % in adults and in 24-54% in children in acute care setting [4]. (Penthrox is indicated for adult conscious patients). Patients are at risk of inadequate analgesia due to challenges in achieving an intravenous access when the patients are distressed, uncooperative [5] or are in a hostile environment [6]. Despite increased awareness of pain management, any delay in obtaining an access route, encounter delay in administration of pain treatment [7].

Current treatment options include paracetamol, non-steroidal anti inflammatory drugs (NSAIDs) and weak and strong opioids. NSAID and paracetamol have a risk of overdose if the patient has previously self-medicated, NSAIDs is associated with several adverse events, opioids require patient monitoring for side effects, and IV analgesia requires additional healthcare resources and may fail or lead to inadequate pain analgesia.[2,8]

In Central Norway, following “Fellesfunksjonen Ambulansetjenesten i Midt-Norge (2021)”, the treatment strategy for pain relief for immediate use in the prehospital/ambulance setting was previously morphine, but the recommendation was changed in early 2022 to Fentanyl (both intranasal and IV) due to its more rapid and short-term effect.[9]

In the ED, negative patient outcomes and longer ED stays are often caused by slow onset of pain relief and delays in analgesia administration. Therefore, there is a high unmet medical need for a rapid-acting, safe, effective, and easy-to-use treatment for trauma and associated pain in the emergency setting.

The simple and fast administration of Penthrox® in combination with its rapid pain relief as a fast-acting analgesia along with its established safety profile and proven clinical efficacy, fullfills the unmet medical need for the group of conscious adult patients with trauma and associated pain (moderate to severe acute pain) in the hospital and pre-hospital setting. In addition, Penthrox® is established use in several areas of Norway, which indicates a demand. Therefore, it is of high importance that the assessment of Penthrox® is undertaken. Penthrox has been in use during 2022 in the following regions:

**Rogaland/Nordland/Oslo/Viken/Innlandet/Vestfold&Telemark/Agder/
Vestland/Trøndelag/Troms & Finnmark**

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

Moderate-to-severe acute trauma and associated pain.

Expected effect

As mentioned in section 3, currently, three clinical trials have assessed the clinical efficacy and safety of methoxyflurane (Penthrox®) for the treatment of acute pain. **Two of these trials were undertaken and published after the previous submission to Nye Metoder – InMEDIATE and MEDITA.** These two additional clinical trials were conducted as active-controlled trials, with standard analgesic treatment (SAT) as comparator. In addition, a Norwegian investigator-initiated multicenter, randomized controlled, open-label trial has been initiated, to assess the effectiveness and safety of Penthrox®, intranasal fentanyl and intravenous morphine for the treatment of acute pain (PreMeFen; NCT05137184) [10]. Study background and results for the first three clinical trials (STOP!, InMEDIATE and MEDITA) are presented in this section.

The first clinical trial, STOP! [NCT01420159, MEOF-00, phase III, Penthrox vs placebo] [11], were described in the previous assessment of Penthrox, and will therefore not be presented in detail in this proposal for assessment. A short summary of the clinical efficacy is provided below. For patients in the methoxyflurane vs placebo groups, respectively:

- mean change in VAS pain score:
 - from baseline to 5 minutes, -23.1 vs -11.3 mm;
 - from baseline to 10 minutes, -28.9 vs -14.8 mm;
 - from baseline to 15 minutes, -34.0 vs -15.5 mm;
 - from baseline to 20 minutes, -35.0 vs -19.0 mm;
- median time to first pain relief, 4 vs 10 minutes;
- use of rescue medication, 2 vs 25 patients

The second clinical trial, InMEDIATE [NCT03256903] [3]. Phase 3b randomized, controlled study with the objective to evaluate the change in intensity of traumatic pain over the first 20 minutes in adult patients treated with methoxyflurane (Penthrox) vs. SAT (NSAIDs for moderate pain and IV locally approved opioid and non-opioid analgesics for severe pain) in Spain. The first randomized, active-controlled, multicenter trial of Penthrox in the emergency setting in Europe (N=305, 1:1 randomization). The primary objective was the change in pain intensity measured with the Numeric Rating Scale (NRS) from baseline to 5, 10, 15 and 20 minutes.

Results InMEDIATE [3]

- The overall **reduction in pain intensity was greater** in the **Penthrox group** compared to SAT up to **20 minutes**, post analgesia administration, regardless of class of SAT administered.
 - The estimated overall treatment effect for Penthrox vs SAT expressed as adjusted reduction in NRS from baseline (during 20 minutes after treatment start) was 1.00 (2.47 vs 1.39), where the greatest treatment effect occurred at 15 minutes with 1.44 (2.89 vs 1.45).
 - All time-to-event endpoints were significantly shorter (i.e., more favorable) for Penthrox compared with SAT, including median time to first pain relief: 3.17 vs 10.0 minutes, time to first meaningful pain relief: 10.00 vs 20.00 minutes.
 - The proportion of pain responders (patients with ≥30% improvement from baseline in NRS pain intensity score) was significantly higher in the Penthrox group vs the SAT group (87.9% vs 57.7%).
 - The use of rescue medication (as requested by the patient) until discharge was low in both treatment group (13 patients [8.5%] in the Penthrox group and 18 patients [12.1%] in the SAT group).
 - Penthrox exceeded patients' expectations in 77% of cases compared with 38% with SAT (clinicians: 72% vs 19%).

The third clinical trial, MEDITA [NCT03585374] [2]. Phase 3b randomized, active-controlled, parallel-group, open-label trial, with the objective to investigate the analgesic efficacy, practicality and safety of inhaled methoxyflurane (Penthrox) vs SAT (morphine for severe pain and paracetamol or IV ketoprofen for moderate pain) in Italy, for acute trauma pain in the emergency setting (N=270, 1:1 randomization). The primary objective was the overall change in VAS pain intensity from baseline to 3, 5 and 10 minutes.

Results MEDITA [2]

- This study showed that overall, **Penthrox provided greater pain relief** vs SAT over the first **25 minutes**, in patients with IV access already established.
- The authors concluded that **Penthrox provided superior pain relief** compared to SAT in patients with moderate-to-severe trauma pain and may offer a **simple, fast, effective, non-opioid** treatment option.
 - The overall change in VAS pain intensity in the first 10 min was significantly greater in the Penthrox group compared with the SAT group (adjusted mean treatment difference -5.94 mm; 95% CI -8.83, -3.06; $p > 0.001$).
 - Analysis of changes in VAS pain intensity from baseline to 15, 20, 25 and 30 min showed a significant treatment difference in favour of Penthrox, with the greatest treatment effect at 20 minutes (-5.89; 95% CI -10.60, -1.17 mm).
 - Median time to onset of pain relief was shorter for the Penthrox group compared with the SAT group (9 min; 95% CI 7.72, 10.28 min vs 15 min; 95% CI 14.17, 15.83 min).
 - The use of rescue medication was low in both treatment groups (3 patients [2.2%] in the Penthrox group and 5 patients [3.7%] in the SAT group).
 - Significantly more patients rated the overall efficacy of Penthrox as **excellent, very good or good** compared to SAT.
 - Methoxyflurane exceeded patients' expectations in 72.7% of cases compared with 60.9% with SAT ($p = 0.001$).
 - Significantly more clinicians rated the practicality of Penthrox as **excellent, very good or good** compared to SAT.
 - Health-care professionals rated the practicality of using study treatment as «excellent», «very good», or «good» for methoxyflurane than SAT (90.3% vs 64.4%; $p < 0.001$).

In summary, all three studies showed that Penthrox® provide superior pain relief to placebo and SAT in patients with acute trauma and associated pain (both moderate and severe). Therefore, Penthrox® may offer a non-opioid, easy-to-administer, rapid-acting, alternative to currently available analgesic treatments for trauma and associated pain. Norwegian clinicians already use Penthrox® in clinical practice, which further stresses the unmet need for Penthrox® in Norway (see reference to these regions in section 13 of this form)

Safety

Penthrox® is well tolerated, with most adverse events being mild and transient. This section provide an overview of the safety results from the three clinical trials STOP!, InMEDIATE and MEDITA.

STOP! [11]

- The proportion of patients experiencing treatment emergent adverse events (TEAE) was higher in the Penthrox group (59.1%) than in the placebo group (40.9%).
- The proportion of patients experiencing drug related TEAEs higher in the Penthrox group (36.2%) than in the placebo group (13.4%).

InMEDIATE [3]

- No safety concerns regarding emergency use of Penthrox were raised in the study (consistent with the STOP! Trial).
- More adverse events reported for patients in the Penthrox group (24.4%) compared with the SAT group (5.4%).
- The most frequently occurring adverse event in the Penthrox group was dizziness, reported for 14.1% of patients. The incidence of dizziness was notably lower than in the STOP! Trial (36.3%).
- Biochemical and hematologic analysis and vital signs showed no clinically notable changes or differences between the treatment groups.

MEDITA [2]

- More adverse events reported for patients in the Penthrox group (17%) compared with the SAT group (3%), but most were minor and transient, and only 5.9% discontinued treatment because of adverse events.
- No clinically notable changes from baseline in mean vital sign parameters.

In summary, all three studies showed more AEs with Penthrox®, however patient-reported outcomes in these studies indicated high patient acceptance of treatment. Indeed, 78% and 72.7% of patients in STOP! and MEDITA trials, respectively, rated Penthrox as 'excellent', 'very good' and 'good', and patients in InMEDIATE rated it a median of 9 out of 10 for pain control, comfort of treatment and safety (AEs).

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

Up to 40.000 patients per year after full implementation across ED and Ambulance services are estimated to use Penthrox® in Norway, either as a sole agent or/and as a bridging agent to standard analgesic agents. The number of patients is estimated on basis of the yearly units of Penthrox® sold in another European Country of similar size as Norway across the ED & ambulance services.

However, not all of these 40,000 patients will have a budget impact on the Norwegian specialized health services, since many of the patients using Penthrox® are likely imported cases, i.e., stemming from the considerable level of tourism (primarily Ski Tourism), where the economic burden instead fall on their respective countries. Penthrox® has been tested and proved safe and effective during alpine rescue operations. [12]

Consequences for resource use in the public health service

Penthrox® is associated with potential savings in regards to healthcare resource use. For example, a British evaluation of Penthrox® found that the mean overall time spent in the ED for patients with injuries was reduced by 71 minutes for patients administered with Penthrox® vs standard analgesic agents.[13] In addition, another study found that patients who were administered pain relief within 90 minutes after arrival to the ED were discharged 2,3 hours earlier in comparison to patients who received pain relief after 90 minutes.[14] Hence, the use of Penthrox® is expected to have a positive impact on healthcare resource use for patients with moderate-to-severe acute trauma and associated pain, through its reduced need of surveillance/healthcare resources vs standard analgesic agents.

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

Penthrox® has established use in several areas of Norway (**Rogaland/Nordland/Oslo/Viken/Innlandet/Vestfold&Telemark/Agder/Vestland/Trøndelag/Troms & Finnmark**), which indicates a demand. Therefore, it is suggested that the national guidelines for moderate-to-severe acute trauma and associated pain will be revised to include Penthrox®.

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

- [1] Legemiddelverket. SPC - Product Information Pentrox. Available from: <https://www.legemiddelverk.no/layouts/15/Preparatomtaler/Sp/16-11456.pdf>
- [2] Mercadante S, Voza A, Serra S, et al. Analgesic Efficacy, Practicality and Safety of Inhaled Methoxyflurane Versus Standard Analgesic Treatment for Acute Trauma Pain in the Emergency Setting: A Randomised, Open-Label, Active-Controlled, Multicentre Trial in Italy (MEDITA). *Adv Ther*. 2019;36(11):3030-3046. doi:10.1007/s12325-019-01055-9
- [3] Borobia AM, Collado SG, Cardona CC, et al. Inhaled Methoxyflurane Provides Greater Analgesia and Faster Onset of Action Versus Standard Analgesia in Patients With Trauma Pain: InMEDIATE: A Randomized Controlled Trial in Emergency Departments. *Ann Emerg Med*. 2020;75(3):315-328. doi:10.1016/j.annemergmed.2019.07.028
- [4] Sabri A, Szalas J, Holmes KS, Labib L, Mussivand T. Failed attempts and improvement strategies in peripheral intravenous catheterization. *Biomed Mater Eng*. 2013;23(1-2):93-108.
- [5] Lord B, Jennings PA, Smith K. Effects of the Introduction of Intranasal Fentanyl on Reduction of Pain Severity Score in Children: An Interrupted Time-Series Analysis. *Pediatr Emerg Care*. 2019;35(11):749-54.
- [6] Wilkes M, Heath EC, Mason NP. Methoxyflurane for Procedural Analgesia at 4470 m Altitude. *Wilderness Environ Med*. 2018;29(3):388-91.
- [7] Boccio E, Wie B, Pasternak S, Salvador-Kelly A, Ward MF, D'Amore J. The relationship between patient age and pain management of acute long-bone fracture in the ED. *The American journal of emergency medicine*. 2014;32(12):1516-9.
- [8] Den norske legeforening. Retningslinjer for smertelindring. 2009. Available from: <https://www.legeforening.no/contentassets/6d9a7062741b4ef397e6868a31b88dc0/smertelindrings-hefte-retningslinjer.pdf>
- [9] Helse-Midt. Årsrapport 2021 – Ambulansetjensten i Midt-Norge Fellesfunksjonen. Available from: <https://helse-midt.no/PublishingImages/%C3%85rsrapport%20Fellesfunksjonen%20Ambulansetjenesten%20i%20Midt-Norge%202021.pdf>
- [10] ClinicalTrials.gov. A comparison of Three Regimens of Acute Pain Management: Methoxyflurane; Intranasal Fentanyl; Intravenous Morphine (PreMeFen) [NCT05137184]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05137184>
- [11] Coffey F, Wright J, Hartshorn S, et al. STOP!: a randomised, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of methoxyflurane for the treatment of acute pain. *Emerg Med J*. 2014;31(8):613-618. doi:10.1136/emered-2013-202909
- [12] Egger A, Huber T, Heschl S, et al. Efficacy and Safety of Methoxyflurane for Treatment of Acute Traumatic Pain by EMTs during Alpine Rescue Operations: The "PainDrop" Trial [published online ahead of print, 2022 Aug 12]. *Prehosp Emerg Care*. 2022;1-6. doi:10.1080/10903127.2022.2107125
- [13] Young L, Bailey GP, McKinlay JAC. Service Evaluation of Methoxyflurane Versus Standard Care for Overall Management of Patients with Pain Due to Injury. *Adv Ther*. 2020;37(5):2520-2527. doi:10.1007/s12325-020-01294-1
- [14] Sokoloff C, Daoust R, Paquet J, Chauny JM. Is adequate pain relief and time to analgesia associated with emergency department length of stay? A retrospective study. *BMJ Open*. 2014;4(3):e004288. Published 2014 Mar 25. doi:10.1136/bmjopen-2013-004288

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

Medical Developments NED B.V. Strawinskylaan 411, WTC Tower A 1077 XX Amsterdam
Nederland

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

16-11456

DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 22. mars 2018

Dato for siste fornyelse: 07. november 2022

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

N/A

19. Interests and potential conflicts of interests

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

N/A



Bestilling nr: ID2023_037

Tittel på bestillingen: Metoksyfluran (Penthrox) til akutt smertelindring ved moderate til sterke smerter som følge av traume hos voksne som er ved bevissthet

Medisinsk effekt og nyhetsverdi:

Metoksyfluran (Penthrox) har markedsføringstillatelse (MT) til akutt smertelindring ved moderate til sterke smerter som følge av traume hos voksne pasienter som er ved bevissthet. Legemidlet er til inhalasjon via en håndholdt inhalator, og selvadministreres under tilsyn av helsepersonell. Det er dermed ikke behov for intravenøs tilgang for administrering. Penthrox antas å være mest aktuell for bruk i ambulansetjenester og i akuttmottak på sykehus.

Penthrox er vurdert i Nye metoder tidligere, og ble besluttet ikke innført i Beslutningsforum 24-09-2018 ([ID2017_074](#)). I denne saken leverte Legemiddelverket en budsjettkonsekvensanalyse etter bestilling fra Bestillerforum.

Penthrox er tatt i bruk i ambulansetjenester flere steder i Norge i dag.

Forslagsstiller viser til at det finnes tre kliniske studier som har evaluert effekt og sikkerhet av Penthrox ved akutte smerter:

- STOP! - randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie med 300 pasienter
- [InMEDIATE](#) – randomisert, åpen studie med aktiv kontroll (standard smertebehandling) som inkluderte 305 pasienter ved akuttmottak i Spania.
- [MEDITA](#) – randomisert, åpen studie med aktiv kontroll (standard smertebehandling; IV morfin, IV paracetamol eller IV ketoprofen). Inkluderte 272 pasienter ved akuttmottak i Italia.

STOP! var tilgjengelig ved forrige vurdering (ID2017_074), mens InMEDIATE og MEDITA er utført og publisert senere. I InMEDIATE og MEDITA ble det vist raskere og bedre smertestillende effekt med Penthrox enn med standard smertebehandling. Legemiddelverket har ikke vurdert kvaliteten på disse studiene, eller om standard smertebehandling som ble gitt i komparatorarmene er representativ for norsk klinisk praksis.

En norsk studie pågår, [PreMeFen](#) (NCT05137184). Dette er en randomisert, åpen, non-inferiority, 3-armet studie som skal sammenligne Penthrox og intranasal fentanyl med intravenøs morfin i prehospital virksomhet i Innlandet. Studien skal inkludere 270 pasienter, og vil vare i ca. to år fra november 2021.

Forslagsstiller antar at inntil 40 000 pasienter per år kan være aktuell for behandling med Penthrox etter full implementering i ambulansetjenester og akuttmottak.

Legemiddelkostnader (inkl. mva.)

Pris per 3 ml (flaske m/inhalator): 399,50 NOK (maks AUP)

Anbefalt dosering er 1 flaske à 3 ml som enkeltdose. Flaske nr. 2 tas kun ved behov.

Finansieringsordning:

Sykehus

Regulatorisk status for markedsføringstillatelse (MT):

22-03-2018 (desentralisert prosedyre). Markedsført 01-10-2018.



Leveringstid:

Legemiddelverkets vurdering av bestillingens relevans/egnetthet:

Bakgrunn/forslag:

Forslagsstiller er POA Pharma Scandinavia AB, leverandør av Pentrox. De ber om en vurdering av Pentrox til bruk i sykehus/akutmottak og prehospital sektor, enten i stedet for eller som bro til dagens akutte smertebehandling i Norge, som er for eksempel morfin og fentanyl. Forslagsstiller viser til at det har kommet to nye kliniske studier siden forrige vurdering av Pentrox i 2018, InMEDIATE og MEDITA (se over). De viser også til den pågående norske studien, PreMeFen (se over). Ifølge forslagsstiller blir Pentrox brukt flere steder i Norge i dag.

Legemiddelverkets vurdering

Pentrox er til akuttbehandling, og det er få akuttbehandlinger som har vært metodevurdert tidligere.

Resultater fra den pågående norske studien, PreMeFen, vil være nyttig i en vurdering av Pentrox til akutt smertelindring. Studien er designet for å undersøke om Pentrox ikke er dårligere enn (non-inferior) intranasal fentanyl og IV morfin på akutte smerter. Resultater fra denne studien er forventet tidligst i slutten av 2023.

I en akuttmedisinsk setting vil organisatoriske og praktiske forhold knyttet til bl.a. administrering av ny behandling sammenlignet med dagens behandling være viktig, i tillegg til effekt på smerter og behandlingskostnader. Det vil være krevende å belyse disse momentene i en nasjonal metodevurdering på gruppenivå på en slik måte at de blir dekkende for ulike akuttmedisinske virksomheter.

Det bør vurderes om det er hensiktsmessig å benytte ressurser på metodevurdering av et legemiddel til kortvarig akuttbehandling, eller om det skal være opptil den enkelte akuttmedisinske virksomhet å regulere bruk av denne typen legemiddel innenfor sine organisatoriske og budsjettmessige rammer. EMA har vurdert at Pentrox har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og har gitt markedsføringstillatelse.

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_037: Tittel;

Forslag: ID2023_037 Metoksyfluran (Penthrox) som akutt smertelindring ved moderate til sterke smerter som følge av traume hos voksne som er ved bevissthet. **ANESTESI**

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.	
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?	Jeg savner miljømessig perspektiv og vurderinger i prosessen når man gjør nye anskaffelser. Jeg ser ikke at det er drøftet eller vurdert verken i vedlagte PDF og heller ikke i legemiddelverkets preparatomtale. (https://www.legemiddelsok.no/layouts/15/Preparatomtaler/Spc/16-11456.pdf) Jeg vil anta at med kammeret med aktivert karbon begrenser miljøpåvirkningen, men jeg savner likevel dokumentasjon og vurderinger. Man har knapt beskrevet hvordan avfallet skal håndteres: «<i>Legg brukt Pentrox-inhalator og tom flaske i vedlagte plastpose etter bruk, forsegle den og destruer i overensstemmelse med lokale krav</i>» Vårt fag (Anestesi, Intensiv og operasjon) bidrar med en stor miljømessig påvirkning. Desfluran som for relativt få år siden ble innført ved UNN er et skrekkens eksempel: https://tidsskriftet.no/2022/10/leder/baerekraftig-anestesi Oppsummert: Miljømessig perspektiv og vurderinger etterlyses og bør inkluderes i fremtidige prosesser ved bestilling og innføring av nye metoder.

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)	
		Med vennlig hilsen Rolf Arne Iversen Avdelingsoverlege Tlf: +47 77 01 53 13	
		Universitetssykehuset Nord-Norge HF AnOp Harstad Mob: +47 90 10 53 88	

		Det er resultatene for pasienten som teller! Vi gir den beste behandling.
--	--	--

Saksnummer 083-23 Oppsummering fra sekretariatet

ID2023_038 Normalt humant immunglobulin (Cuvitru) som substitusjonsbehandling ved primært immunsviktsyndrom eller hypogammaglobulinemi (forslag)

Kort om metoden fra forslaget:

- Forslagsstiller er firma (Takeda AS).
- Cuvitru er normalt humant immunglobulin til subkutan administrering (SCIG).
- Immunsviktsykdommer er kroniske og krever vanligvis livslang behandling.
- Forslagsstiller viser til andre SCIG som er tilgjengelige i Norge (Hizentra, HyQvia og Gammanorm) eller som er under vurdering til samme indikasjon (Xembify).
- Hvis Cuvitru blir innført, kan det inngå i anbudet og brukes i stedet de andre som inngår.
- Firma viser til beslutningen i Bestillerforum for [ID2022_141](#) Xembify og foreslår at det gis oppdrag om et prisnotat for Cuvitru.

Egnehetsvurdering fra Statens legemiddelverk

- SCIG som er tilgjengelig i Norge i dag er Hizentra, HyQvia og Gammanorm.
- Viser til at Cutaquig har markedsføringstillatelse, men er ikke markedsført. Cutaquig [ID2019_134](#) er metodevurdert, og besluttet ikke innført i Beslutningsforum 15.02.2021. I metodevurderingen av Cutaquig skriver Legemiddelverket: *Ettersom alle preparatene på markedet inneholder normalt humant immunglobulin fremstilt fra et stort antall blodgivere og brukes som ren erstatningsterapi, er det ikke noen farmakologiske grunner til å anta forskjeller av betydning i effekt og sikkerhet mellom de ulike preparatene.*
- Viser til [ID2022_141](#) Xembify, som er en annen SCIG som er til vurdering i Nye metoder.
- Ifølge Reseptregisteret var det 943 brukere av SCIG i 2020, omsetningen var 170 mill NOK.
- Sykehusinnkjøp HF har avtaler på immunglobuliner i legemiddelanbudet for plasmaderiverte legemidler. SCIG som inngår i avtalen er Hizentra, HyQvia og Gammanorm.
- Legemiddelverket ser ikke behov for metodevurdering av Cuvitru. Behandlingsprinsippet (SCIG) er kjent fra før. Legemiddelverket har tidligere gjennomført metodevurderinger for andre SCIG til samme indikasjon, og flere av legemidlene er inkludert i anbud. En eventuell innføring av Cuvitru ved denne indikasjonen vil ikke påvirke antallet pasienter som får behandling.

Innspill – innspillene er vedlagt

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:

- Helse Midt Norge RHF: Ingen.
- Helse Nord RHF: Ingen.
- Helse Sør-Øst RHF: Ingen.
- Helse Vest RHF: 1 innspill.

Innspill fra fagmedisinsk forening (FMF):

- Ingen

Innspill fra Helsedirektoratet

Retningslinjesekretariatet: Påvirker ingen retningslinjer/handlingsprogrammer.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret ble overført til RHF-ene 1.9.2020.

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):

Takeda AS

Name of proposal contact:

Karolina Minda, Head PVA

Telephone number:

+4795365787

E-mail address:

Karolina.minda@takeda.com

Date and locality:

Oslo, 06 March 2023

1. Proposer's title on the proposal: *

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

Human normal immunoglobulin (Cuvitru®) for replacement therapy in patients with primary immunodeficiency disorders or hypogammaglobulinemia.

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

Human normal immunoglobulin (SCIG) Cuvitru as replacement therapy in adults, and children and adolescents (0-18 years) in:

- Primary immunodeficiency syndromes with impaired antibody production
- Hypogammaglobulinaemia and recurrent bacterial infections in patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL), in whom prophylactic antibiotics have failed or are contra-indicated.
- Hypogammaglobulinaemia and recurrent bacterial infections in multiple myeloma (MM) patients.
- Hypogammaglobulinaemia in patients pre- and post-allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT).

Posology:

The dose and dose regimen is dependent on the indication. In replacement therapy the dose may need to be individualised for each patient to achieve a trough level of IgG (measured before the next infusion) of at least 5 to 6 g/l and aim to be within the reference interval of serum IgG for age. A loading dose of at least 0.2 to 0.5 g/kg (1 to 2.5 ml/kg) body weight may be required. This may need to be divided over several days, with a maximal daily dose of 0.1 to 0.15 g/kg. After steady state IgG levels have been attained, maintenance doses are administered at repeated intervals to reach a cumulative monthly dose of the order of 0.3 to 1.0 g/kg . Each single dose may need to be injected at different anatomic sites. Trough levels should be measured and assessed in conjunction with the incidence of infection. To reduce the rate of infection, it may be necessary to increase the dose and aim for higher trough levels.

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?

Immunodeficiency disorders are chronic and usually require lifelong treatment. There are currently no national professional guidelines for the treatment of primary immunodeficiency published by the Directorate of Health. However, the Norwegian Immunodeficiency Association has published guidelines for investigation, follow-up and treatment of primary immunodeficiency.

Severe immunodeficiency, if diagnosed early, can be cured with a bone marrow transplant. Alternatively, or in addition to stem cell transplantation, symptomatic treatment is given with the objective of preventing and treating infections and progressive lung disease. This preventive treatment consists of intravenous or subcutaneous replacement therapy with IgG. In patients with CLL or multiple myeloma with hypogammaglobulinemia and recurrent serious bacterial infections, replacement therapy with immunoglobulin is also recommended.

There are currently three subcutaneously administered IG products in the Norwegian market that are indicated for this replacement therapy. Cuvitru, Hizentra and Hyqvia. Hizentra and HyQvia are listed in the LIS 2022 tender. Once approved, Cuvitru will be eligible for inclusion in the upcoming LIS tender and can be used instead of either of those two products. Another SCIG, Xembify, is undergoing a Nye Metoder evaluation for the same indication (ID2022_141).

- | 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 | ☐ | ☒ |

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

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

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

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

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

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

6. Application of the technology:

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

"Please give a description here"

7. Responsibility for funding

Yes No

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

☐ ☐

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

☒ ☐

"Please give a further description of responsibility for funding"

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

Yes No

☐ ☒

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

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

Yes No

☐ ☒

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

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

Cuvistru is indicated as replacement therapy in adults, and children and adolescents (0-18 years) in:

- Primary immunodeficiency syndromes with impaired antibody production
- Hypogammaglobulinaemia and recurrent bacterial infections in patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL), in whom prophylactic antibiotics have failed or are contra-indicated.
- Hypogammaglobulinaemia and recurrent bacterial infections in multiple myeloma (MM) patients.
- Hypogammaglobulinaemia in patients pre- and post-allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT).

Replacement therapy should be initiated and monitored under the supervision of a physician experienced in the treatment of immunodeficiency.

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.

We suggested a price note prepared by LIS as SCIGs are subject to LIS national hospital tender. Please see Bestillerforum's decision on Xembify ID2022_141, which is another SCIG with the same indication.

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

A Nye Metoder evaluation is required to allow Cuvitru to participate in the LIS hospital tender for SCIGs. There is a global shortage of plasma-derived products and availability of Cuvitru will provide another option for Norwegian patients and physicians.

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

IG replacement therapy represents an essential, lifesaving and usually lifelong treatment for patients with primary immunodeficiency syndrome. Moreover, treatment with Immunoglobulin is associated with a significant reduction of infection risk in patients with haematological malignancies and hematopoietic stem cell transplants recipients who develop secondary immunodeficiency.

Expected effect

Efficacy, safety and PK of Novel Human Immune Globulin Subcutaneous 20 % were evaluated in two pivotal trials (Suez et al, 2016 and Borte et al, 2016). The primary efficacy assessment was the annualized rate of validated acute serious bacterial infections (VASBI). The rate of validated serious bacterial infections was 0.012 event/patient-year ($p < 0.0001$ compared with the historical control) and 0.022/patient-year ($P < 0.0001$), and the annualized rate of all infection was 2.41 events/patient and 4.38 events/patient, respectively.

Safety

The safety of Cuvitru administered subcutaneously was evaluated in two prospective, open-label, non-controlled, multi-centre studies in 122 subjects with primary immune deficiency and showed that show that the administration of Cuvitru was both safe and well tolerated with the majority (98.8%) of local adverse reactions were mild in intensity. One subject discontinued treatment due to a local AR (pain).

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

It is estimated that around 600 people in Norway have primary immunodeficiency diseases. Number of patients with hypogammaglobulinemia in need of replacement therapy is expected to be higher and Cuvitru will be instead of Hizentra, which is already an established treatment in these populations.

Consequences for resource use in the public health service

Cuvitru provides an additional effective and well tolerated option to Norwegian patients and clinicians. Cuvitru will participate in the LIS tender and will replace currently used SCIGs, Hizentra and Hyqvia.

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

N/A. IG replacement therapy is already established in Norway

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):

Borte M, et al. Clinical and Experimental Immunology (2016) 187: 146–159
Suez D, et al. J Clin Immunol (2016) 36:700–712

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

Baxalta Innovations GmbH Industriestrasse 67 1221 Vienna Østerrike

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

Norwegian marketing authorization was granted on 01.07.2016

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)

Takeda AS is responsible for the sales of Cuvitru in Norway.



Bestilling nr: ID2023_038

Tittel på bestillingen:
Normalt humant immunglobulin (Cuvitru) – substitusjonsbehandling ved primært immunsviktsyndrom eller hypogammaglobulinemi
Medisinsk effekt og nyhetsverdi:
Cuvitru er humant normalt immunglobulin til subkutan administrering (SCIG).
SCIG brukes til substitusjonsbehandling ved primært immunsviktsyndrom (PID) eller hypogammaglobulinemi. SCIG som er tilgjengelig i Norge i dag er Hizentra, HyQvia og Gammanorm.
Cutaquig har markedsføringstillatelse, men er ikke markedsført. Cutaquig er metodevurdert, og besluttet ikke innført i Beslutningsforum 15-02-2021 (ID2019 134).
I metodevurderingen av Cutaquig skriver Legemiddelverket: <i>Ettersom alle preparatene på markedet inneholder normalt humant immunglobulin fremstilt fra et stort antall blodgivere og brukes som ren erstatningsterapi, er det ikke noen farmakologiske grunner til å anta forskjeller av betydning i effekt og sikkerhet mellom de ulike preparatene.</i>
Xembify er en annen SCIG, som p.t. er til vurdering i Nye metoder ID2022 141 .
Legemiddelkostnader (inkl. mva.)
Ifølge Reseptregisteret var det 943 brukere av SCIG (ATC J06BA01) i 2020, og omsetningen var 170 millioner NOK. Sykehusinnkjøp HF har avtaler på immunglobuliner i legemiddelanbudet for plasmaderiverte legemidler. SCIG som inngår i avtalen er Hizentra, HyQvia og Gammanorm.
Finansieringsordning:
Sykehus
Regulatorisk status for markedsføringstillatelse (MT):
MT 01-07-2016 (desentralisert prosedyre). Markedsført i Norge fra 01-12-2022.
Leveringstid:

Legemiddelverkets vurdering av bestillingens relevans/egnetthet:

Legemiddelverket ser ikke behov for metodevurdering av Cuvitru. Behandlingsprinsippet (SCIG) er kjent fra før. Legemiddelverket har tidligere gjennomført metodevurderinger for andre SCIG til samme indikasjon, og flere av legemidlene er inkludert i anbud. En eventuell innføring av Cuvitru ved denne indikasjonen vil ikke påvirke antallet pasienter som får behandling.

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: ID2023_038 Normal humant immunglobulin (Cuvitru) som substitusjonsbehandling.	
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 subkutan hjemmebehandling med immunglobulin som tilsvrer Cuvitru er Hizentra. Hizentra er for tiden under vurdering av Nye Metoder.
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	Ja, det er klinisk behov for metoden. Metoden er identisk med gjeldende behandling med Hizentra og kan erstatte denne. Dette vil styrke konkurransen i et helseforetakanbud.
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	300-500 pasienter. Usikkert anslag.
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	Det å få tilgjengelig legemiddel fra to produsenter vil styrke forsyningssikkerheten.
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 univ. sjukehus	Medisinsk klinikk	Overlege Alexander Leiva, Infeksjonsseksjonen

Saksnummer 084-23 Oppsummering fra sekretariatet

ID2023_039 Normalt humant immunglobulin (Hizentra PFS) som substitusjonsbehandling ved primært immunsviktsyndrom eller hypogammaglobulinemi. (forslag)

Kort om metoden fra forslaget:

- Forslagsstiller er: firma (CSL Behring)
- Metoden er gjelder en ny formulering med oppløsning i ferdigfylte sprøyter (PFS) til subkutan injeksjon. I dag finnes oppløsning i hetteglass til subkutan injeksjon.
- Firma ønsker en metodevurdering av det merverdi som den nye formuleringen gir. Det er dyrere å produsere PFS for firma, men firma viser til fordeler for pasientene og helsetjenesten. Eksempel på fordeler er kortere opplæringsstid for selvadministrering og økte muligheter for administrering i hjemmet.
- Firma mener at det bør være mulig å få ta en høyre pris for PFS-formuleringen. Det er et viktig insentiv for firmaer til å utvikle ny og bedre formuleringer.

Kommentar fra sekretariatet

- Statens legemiddelverk, SLV har ikke utarbeidet en egnethetsvurdering til dette forslaget: Vi har gjort en metodevurdering av dette virkestoffet tidligere og da forslaget kun gjelder en ny formulering gir det ikke grunnlag for en ny metodevurdering fra SLVs side.

Innspill – innspillene er vedlagt

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:

- Helse Midt-Norge RHF: Ingen.
- Helse Nord RHF: Ingen.
- Helse Sør-Øst RHF: Ingen.
- Helse Vest RHF: Ingen.

Innspill fra fagmedisinsk forening (FMF):

- Norsk forening for lungemedisin: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet

Retningslinjesekretariatet: Påvirker ingen retningslinjer/handlingsprogrammer.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret ble overført til RHF-ene 01.09.2020.

Proposal for assessment of new health technologies

Important information – read this first!

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

Contact information:

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

CSL Behring

Name of proposal contact:

Jonas Lundkvist

Telephone number:

+46703110682

E-mail address:

Jonas.lundkvist@cslbehring.com

Date and locality:

March 6, Danderyd, Sweden

1. Proposer's title on the proposal: *

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

Hizentra pre-filles syringes

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

Hizentra is a replacement therapy in adults, children and adolescents with primary or secondary immunodeficiency syndromes (PID or SID), or patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP). Hizentra contains immunoglobulins that have been prepared from plasma donors.

Hizentra is currently available in Norway in vials with solution for subcutaneous injection. A new formulation has now been developed, where the product is presented in pre-filled syringes (PFS). The PFS formulation has benefits for the patients and health care system, e.g. reduced time and effort for administration, easier to learn at start-up hence less time needed hospital and less nursing time needed at start up, less risk for errors etc. This is particularly important as the treatment often is self-administrated at home. It can also provide value by the ability to infuse without using infusion pumps, using so called rapid push, which could open up for home treatment for some additional patients earlier refusing subcutaneous injection.

As Hizentra is produced based on plasma donation, the manufacturing cost is a substantial part of the product cost/price and the production cost for the PFS formulation is higher than for the currently available vial formulation. Because of this and because there are patient and health system benefits with the PFS formulation, it is reasonable that the cost for the PFS formulation can be higher than the vial formulation.

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?

Current standard of care for the patients expected use Hizentra PFS are those currently using Hizentra vial formulation

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 ☐ ☒

As described above, the treatment is already in use, but not in the same formulation/presentation. This is the same pharmaceutical as currently available Hizentra, but with a different formulation based on pre-filled syringes.

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

Pharmaceutical ☒

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

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

Procedure ☐

Screening ☐

Highly specialized services / national offers ☐

Organization of the health services ☐

Other (describe) ☐

6. Application of the technology:

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

Hizentra is a replacement for patients with primary or secondary immunodeficiency syndromes (PID or SID), or patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP).

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?

☒ ☐

Hizentra is prescribed through H-prescription

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

Yes No

☐ ☒

There are no Norwegian guidelines in PID, SID and CIDP

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

Yes No

☐ ☒

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)?)

Treatment is used for patients with primary or secondary immunodeficiency syndromes (PID or SID), or patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP). They may be treated by different health care disciplines.

The treatment is often administrated at home and patients and their relatives will mainly benefit from an improved administration form. If more patients can be treated at home because of the new PFS formulation, the hospital will benefit from reduced resources need for administration at hospital. Also less time needed for start-ups of new patients.

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.

This assessment is suggested to focus on the consequences of PFS formulation and to assess a reasonable additional cost for this formulation. The main benefits can be translated into cost differences, although there may be patient convenience/utility benefits as well, which are difficult to quantify as cost.

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

New formulations like this PFS are not always evaluated through HTAs. However, the situation for Hizentra is different because Hizentra is produced based on blood donation and the manufacturing cost therefore is a substantial part of the product cost/price. The production cost for the PFS formulation is higher than for the currently available vial formulation and there has been R&D investments made to develop the PFS. To ensure there are incentives to invest in developing new improved formulations, it is important that there is a chance for the manufacturer to recover and benefit from these investments and increased production costs.

Because of this and because there are potential patient, relatives and health care benefits with the PFS formulation, it is reasonable that the cost for the PFS formulation can be higher than the vial formulation. To be able to have a different price for this PFS formulation, there need to be a HTA assessment through NyeMetoder.

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

PID, SID or CIDP are severe diseases with high risk of complications without proper treatment

Expected effect

There is no expected difference in treatment effect between the new PFS formulation and the currently available formulation. Benefits mainly relates to administration costs and patient convenience.

Safety

There is no expected difference in treatment safety between the new PFS formulation and the currently available formulation, but the new PFS formulation may reduce the risk of administration errors

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

According to Norwegian prescription register, about 900 patients per year in Norway receive prescription in ATC group J06BA01. There are a few different products within that group and only a part of these 900 receives Hizentra.

Consequences for resource use in the public health service

Reduction in administration-related burden

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

No

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):

There are no clinical studies published of the administration of Hizentra with PFS. The long-term efficacy and safety of Hizentra vials in general administered with pump is evaluated in a phase 3 study (Jolles 2011, Jolles 2014). The tolerability and safety of manual push administration (using vials instead of PFS) is evaluated in a study (Cowan 2021).

Jolles S et al. Efficacy and safety of Hizentra® in patients with primary immunodeficiency after a dose-equivalent switch from intravenous or subcutaneous replacement therapy. Clin Immunol. 2011 Oct;141(1):90-102

Jolles S et al. Long-term efficacy, safety, and tolerability of Hizentra® for treatment of primary immunodeficiency disease. Clin Immunol. 2014 Feb;150(2):161-9

Cowan J et al. Safety and Tolerability of Manual Push Administration of Subcutaneous IgPro20 at High Infusion Rates in Patients with Primary Immunodeficiency: Findings from the Manual Push Administration Cohort of the HILO Study. J Clin Immunol. 2021 Jan;41(1):66-75

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

CSL Behring GmbH

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

MA is available

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

19. Interests and potential conflicts of interests

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

CSL Behring is the manufacturer of Hizentra PFS

Saksnummer 085-23 Oppsummering fra sekretariatet

ID2023_046 ID2023_046 Utstyr til bruk ved hastekeisersnitt for å stabilisere og beskytte barnets hode (eks. på utstyr Fetal Pillow) (metodevarsel).

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Metoden handler om bruk av silikonballong som stabiliserer og beskytter barnets hode ved hastekeisersnitt.
- Når keisersnitt utføres ved hastesnitt ligger ofte barnets hode dypt i fødselskanalen og formålet med bruk av metoden er å løfte barnets hode skånsomt inn i livmoren, samt skåne kvinnens underliv fra skader som kan oppstå ved manuell manipulasjon.
- Metodevarslet tar utgangspunkt i nasjonal retningslinje utarbeidet av NICE som ble publisert i november 2022.
- Det er uklart om metoden er etablert i Norge.
- I Norge var det i 2019 totalt 54407 fødsler (tall fra Medisinsk fødselsregister). Av disse ble 8670 (16%) forløst ved keisersnitt og 434 (5%) av disse var hastekeisersnitt.
- Det foreligger oppsummert forskning av effekt og sikkerhet av metoden med utgangspunkt i utstyret Fetal Pillow, og dokumentasjonsgrunnlaget ser ut til å være tilstrekkelig for å gjennomføre en metodevurdering. Studiene som er inkludert i NICE rapporten viser signifikant bedre resultater for mor og for barn og også redusert liggetid på sykehus.
- Bestillingsanbefaling fra FHI: Dokumentasjonsgrunnlaget synes å være tilstrekkelig for å gjennomføre en fullstendig metodevurdering av typen utstyr under samlebegrepet Fetal Head Devices (FHED), der utstyret Fetal Pillow inngår. Alternativet ville være å gjennomføre en hurtig metodevurdering av Fetal Pillow spesifikt.

Innspill – innspillene er vedlagt

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:

- Helse Midt-Norge RHF: 1 innspill.
- Helse Nord RHF: Ingen innspill.
- Helse Sør-Øst RHF: Ingen innspill.
- Helse Vest RHF: 2 innspill.

Innspill fra fagmedisinsk forening (FMF):

- Ingen innspill.

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer påvirkes.

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

ID2023_046 Fetal Pillow®, en silikonballong som stabiliserer og beskytter barnets hode ved hastekeisersnitt.

1.1 Oppsummering

Om varslet

Metodevarselet omfatter bruk av silikonballong som settes opp mot barnets hode transvaginalt ved keisersnitt. Ballongen stabiliserer og løfter barnets hode i inn i livmoren under inngrepet. Det virker å være flere alternative typer utsyr på markedet, men vi har ikke identifisert utstyr som benytter samme prinsipp. Varslet tar utgangspunkt i en nasjonal retningslinje som er utarbeidet av NICE (National Institute for Health and Care Excellence) som ble publisert i november 2022.

Om metoden

Når keisersnitt utføres ved hastesnitt, er det en fare for at barnets hode «har festet seg» dypt i mors bekken. Barnets hode ligger ofte dypt i fødselskanalen og formålet med bruk av Fetal Pillow® er å løfte barnets hode skånsomt inn i livmoren og også skåne kvinnens underliv fra skader som kan oppstå ved manuell manipulasjon. Ballongen fylles med saltvann, fikses opp mot barnets hode og utøver et skånsomt kontinuerlig press i retning av livmorsåpningen og skyver hodet i kranial retning før og under keisersnittet.

Dokumentasjonen

Det foreligger oppsummert forskning av effekt og sikkerhet av metoden med utgangspunkt i utstyret Fetal Pillow®. Dokumentasjonsgrunnlaget ser ut til å være tilstrekkelig for å kunne gjennomføre en metodevurdering. Studiene som er inkludert i NICE rapporten viser signifikant bedre resultater for mor og for barn og også redusert liggetid på sykehus etter keisersnitt (se pt 3.1).

Norsk kontekst

Det er uklart for oss i FHI om metoden er etablert i Norge.

Helseøkonomi

Vi har ikke funnet tidligere kostnadseffektivitets analyser av denne typen utstyr. Produsenten av Fetal Pillow® hevder at implementering av dette utstyret i klinisk praksis kan bidra til besparelser av opptil 1200 \$ per pasient, ettersom det bidrar til kortere operasjonstid, innleggelsestid og mindre behov for transfusjoner.

En sammenlignende helseøkonomisk analyse som omfatter både kostnader og helseeffekter basert på dokumentasjonsgrunnlaget ville være aktuell for å belyse økonomiske konsekvenser av eventuell innføring av metoden i norsk klinisk praksis.

Medisinsk utstyr, diagnostikk og tester	Hovedområde: 1: Gynekologiske sykdommer og fødsel 2: Velg fagområde 3: Velg fagområde	Underområde: Velg eventuelt underområde	☐ Tilhørende diagnostikk ☐ Genterapi ☐ Medisinsk stråling ☐ Vaksine
---	--	---	--

1.5 Status for godkjenning

1.6 Finansieringsansvar

1.7 Status for bruk

☐ Markedsføringstillatelse ☒ FDA godkjenning ☒ CE-merking Kommentaar:	☐ Specialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd ☐ Kommune ☐ Annet:	☐ Under utvikling ☐ Under innføring ☐ Revurdering Kommentaar:	☐ 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 <i>baseres på dokumentasjonspakke fra produsent</i>			
Kommentaar: Dokumentasjonen synes å være tilstrekkelig for å gjennomføre en fullstendig metodevurdering av typen utstyr under samlebegrepet Fetal Head Elevation Devices (FHED), der utstyret Fetal Pillow® inngår. Alternativet ville være å gjennomføre en hurtig metodevurdering av Fetal Pillow® spesifikt.			

2. Beskrivelse av metoden

ID2023_XXX Fetal Pillow®, en silikonballong som stabiliserer og beskytter barnets hode ved hastekeisersnitt.

Generisk navn	Fetal Head Elevation Device (FHED).
Produktnavn	Fetal Pillow CE 1639 Listen er ikke uttømmende
Produsenter	Fetal Pillow (Safe Obstetric Systems LTD), Lignende utstyr; til bruk ved same indikasjon, men noe annen teknikk (sugekopp): KIWI Omni-C Cup for use in Cesarean Sections (Clinical Innovations, LLC)

2.1 Beskrivelse av metoden

Status og prinsipp for metode	Når keisersnitt utføres ved hastesnitt, har ofte barnets hode «festet seg» dypt i mors bekken i fødselskanalen. Det foreligger ofte full åpning og cervix er utslettet. Dette må kirurgen ta hensyn til ved forløsning av barnet under keisersnittet. En innsmurt oppblåsbar silikon-pute settes inn i mors bekken transvaginalt opp mot barnets hode og fylles med ca 180ml saltvann. Puten fikseres av det omliggende vevet i mors bekken og utøver et skånsomt trykk på nedre deler av livmoren. Puten utøver dermed en skånsom kontinuerlig press i retning av livmorsåpningen og barnets hode, og skyver hodet i kranial retning under keisersnittet. Det gjør forløsningen mer skånsom. Alternativt benyttes utstyret Omni C CUP, som er en såpekopp som fikseres på barnet hodet og kan benyttes under keisersnittet for å levere hodet til barnet, eller det gjennomføres manuell manipulasjon ved at kirurgen dytter barnets hode opp i livmoren ved et transvaginalt grep. Step 3: Device Position Once inserted the device should be pushed posteriorly until it is touching the coccyx. The position is similar to the insertion of a vacuum (ventouse) cup for an occipito posterior position.  Step 4: Inflation Patient's legs must be placed flat before inflation is carried out using sterile saline with the 60cc syringe provided. If the legs are not placed flat before inflating, the device can be expelled or could move during inflation and fail to produce the desired elevation. A total of 180cc of saline is required to produce the desired elevation (3 syringes of fluid). Close the tap after filling to stop the fluid from leaking. Inflation volume should not exceed 180cc. 
Potensiell nytte, ulemper sikkerhetsaspekter og risikoforhold	Retningslinjen fra NICE viser til at bruk av denne metoden med silikonpute er mer skånsomt for barnets hode og kan forhindre ytterligere skader på mors underliv. Retningslinjen beskriver flere signifikante funn til fordel for barn og mor; Reduksjon i tid fra avgjørelsen om at keisersnitt er tatt til barnet er forløst og at også selve knivtiden blir redusert. Videre at behovet for kirurgisk utvidelse av buksnittet under operasjonen reduseres, at mors blodtap er lavere og at komplikasjonsraten for mor generelt er lavere. Retningslinjen viser også til en signifikant bedring i Apgar-skår for barnet ved lav førstegangsskåring. Apgar-skår er en klinisk vurdering av barnets tilstand rett etter fødselen og angir vitaliteten til barnet. Retningslinjen beskriver videre færre barn får sepsis eller må legges inn på nyfødt intensivavdeling av andre årsaker, og færre barn har behov for

	intubasjon. NICE viser også til at det er færre dødsfall blant barn i de studiepopulasjonene hvor det ble benyttet ballong, men dette sistnevnte funnet er ikke signifikant. I «Instructions for Use» (IFU) fra produsenten er det beskrevet forhold hvor utstyret ikke skal benyttes da det kan medføre fare for barnet eller moren. Utstyret skal ikke benyttes hvis moren har en aktiv genital infeksjon, hvis det foreligger flerfødslar, ved svangerskap som er under uke 37 eller ved setefødslar. Videre skal utstyret ikke benyttes ved HELLP syndrom hvor mor har høyt blodtrykk og hvis barnet er liten av vekst. Utstyret er heller ikke anbefalt hvis mor har diabetes, hvis barnet er antatt å ha misdannelser, hvis det foreligger en chorioamnionitis (infeksjon) eller hvis barnet antas å være dødt. Bruk av utstyret krevet resurser i form av opplæring og ballongen beskrives som engangsutstyr som fører til mer avfall.
Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag	Andel fødsler ved keisersnitt har i Norge vært stabilt i over 20 år. Ifølge tall fra Medisinsk fødselsregister i Norge var det i 2019 totalt 54 407 fødsler. Av disse ble 8670 eller 16 prosent av de fødende forløst ved keisersnitt og 5% av disse (omtrent 434) var hastekeisersnitt. Vanlige grunner til hastekeisersnitt er blant annet komplikasjoner under fødsel, misdannelser i fødselsveiene, sykdom hos mor eller barn og svangerskapsforgiftning. Keisersnitt kan være livreddende for både mor og barn, samtidig som det er en større operasjon som kan ha uheldige effekter.
Dagens behandling	Keisersnitt kan være planlagt eller akutt. Hvis keisersnitt skal gjennomføres i en sen fase av fødsel vil det ofte være slik at barnets hode har festet seg i bekkenet og sunket ned i fødselskanalen. En planlagt vaginal fødsel kan ved komplikasjoner også bli konvertert til et hastesnitt. Det foreligger da en full åpning av livmorhalsen. Inngrepet betegnes som et hastesnitt og gjennomføres når det foreligger fare for mor og /eller barnets helse. Vanlig prosedyre ved keisersnitt er å løfte barnet ut av livmoren gjennom buksnittet ved å feste tak under barnets skuldre. To ulike alternative metoder er beskrevet for å skåne barnets hode uten bruk av ekstra utstyr under keisersnittet. Den ene metoden innebærer at kirurgen via et transvaginalt grep manuelt dytter barnets hode fra festet posisjon høyere opp og inn i livmoren, den andre er å løfte barnet ut av livmoren med føttene først for å kunne skåne barnets hode. En kombinasjon av begge metoder kan også gjennomføres.

3. Dokumentasjonsgrunnlag

ID2023_XXX Fetal Pillow®, en silikonballong som stabiliserer og beskytter barnets hode ved hastekeisersnitt.

3.1 Relevante systematiske oversikter og kliniske studier

Orienterende søk

Vi har ikke gjort egne søk ut over helt enkelt håndzoek.

NICE Guidelines

Varselet tar utgangspunkt i en nasjonal retningslinje (guidance) fra NICE (National Institute for Health and Care Excellence) publisert i november 2022. Denne HTA organisasjonen gjør blant annet metodevurderinger av medisinsk teknologi og prosedyrer, og understøtter myndighetene med evidens, helseøkonomiske analyser og rådgivning om metoder bør finansieres av det offentlige helsevesenet.

NICE retningslinje konkluderer med at behandlingen viser signifikant bedring i utfallsmål hos mor og hos barnet. Ansatte i National Health Systems UK er forventet å følge anbefalingene i denne retningslinjen.

Sammenfatning av relevante systematiske oversikter og kliniske studier

Det foreligger oppsummert forskning fra de siste 14 årene på effekt og sikkerhet av metoden som varsles. NICE guidelines bygger sin anbefaling på 1 systematisk oversikt publisert i 2021 (DiGirolamo 2021) og i tillegg til enkelte randomiserte studier og kohorte studier som ikke er inkludert i den systematiske oversikten.

Systematisk oversikter

Den systematiske oversikten inkluderte 2 randomiserte studier (totalt 300 pasienter) og 8 ikke-randomiserte studier (totalt 1126 pasienter) hvorav 4 var prospektive og 4 retrospektive case-control studier. Oversikten viser data fra til sammen 1326 kvinner og i 50% av utførte keisersnitt ble det benyttet silikon ballong til fristilling av barnets hode.

Relevante kliniske studier

NICE legger spesielt vekt på de 4 siste publikasjonen som er 3 randomiserte kontrollerte studier publisert fra 2020-2016 (Lasse 2020, Seal 2016, Sengupta 2019) og en kohorte studie (Wyn Jones 2022).

I de tre inkluderte RCT'ene ble silikon ballong benyttet i halvparten av inngrepene. Lasseley inkluderte 60 kvinner, Seal 240 kvinner og Sengupta 50 kvinner. I kohortestudien som er gjengitt i Wyn Jones publikasjon fra 2022 ble 557 kvinner inkludert hvorav silikonballong ble benyttet i 176 tilfeller.

3.2 Pågående kliniske studier

Det er ikke søkt etter pågående studier i det dette varselet.

3.3 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering/ varslinger utgående fra HTA organisasjoner	-Nasjonalt/internasjonalt Ingen relevante identifisert metodevarsler, egnethetsvurderinger, metodevurderinger eller minimetodevurderinger
Veiledere internasjonalt og nasjonalt	-Internasjonalt NICE (National institute for health and care excellence) Balloon disimpaction of the baby's head at emergency caesarean during the second stage of labour Interventional procedures guidance [IPG744] Published: 16 November 2022.

	En «guidance» er en nasjonal retningslinje og helsearbeidere som er ansatt i NHS forventes å følge denne anbefalingen om bruk av silikon ballong ved hastesnitt. https://www.nice.org.uk/guidance/ipg744 Varselet er skrevet med utgangspunkt i denne NICE guidance
3.4 Referanser	

1. NICE. Balloon disimpaction of the baby's head at emergency caesarean during the second stage of labour. Interventional procedures guidance [IPG744] Published: 16 November 2022 <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg744>
2. Fetal Pillow. Instruction for use (2020) Safe Obstructive Systems Ltd. Lest 16. februar 2023. Tilgjengelig fra <https://www.coopersurgical.com/wp-content/uploads/Fetal-Pillow-Instructions-for-Use.pdf>
3. Seal SL, Dey A, Barman SC et al. (2016) Randomized controlled trial of elevation of the fetal head with a fetal pillow during cesarean delivery at full cervical dilatation. International Journal of Gynaecology and Obstetrics 133: 178–82
4. Sengupta M, Dutta S (2019) A comparative study of maternal and foetal outcome between reversed breech extraction technique and foetal pillow, during caesarean section in full dilatation (CSFD), in second stage of labour. Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences 8: 1463–68
5. Wyn Jones N, Mitchell EJ, Wakefield N et al. (2022) Impacted fetal head during second stage Caesarean birth: A prospective observational study. European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology 272: 77–81
6. Di Girolamo R, Galliani C, Buca D et al. (2021) Outcomes of second stage cesarean section following the use of a fetal head elevation device: A systematic review and meta-analysis. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 262: 1–6
7. Lassey SC, Little SE, Saadeh M et al. (2020) Cephalic elevation device for second-stage cesarean delivery: a randomized controlled trial. Obstetrics and Gynecology 2020 135: 879–84
8. Waterfall H, Grivell RM, Dodd JM. Techniques for assisting difficult delivery at caesarean section. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Jan 31;2016(1):CD004944. doi: 10.1002/14651858.CD004944.pub3. PMID: 26827159; PMCID: PMC8676064.
9. FHI. 2021-tallene fra Medisinsk fødselsregister (2022) [nettdokument]. Oslo. Lest 16. februar 2023 <https://www.fhi.no/hn/helseregistre-og-registre/mfr/2021-tallene-fra-medisinsk-fodselsregister/#keisersnitt>
10. Norsk Helseinformasjon (2021). Keisersnitt. [nettdokument]. Oslo. Lest 16. februar 2023. Tilgjengelig fra <https://nhi.no/familie/graviditet/svangerskap-og-fodsel/sykdommer/fodsel/keisersnitt/>
11. Helsedirektoratet (2018). Fødsel - keisersnitt [nettdokument]. Oslo: Helsedirektoratet (sist faglig oppdatert 28. november 2022, lest 16. februar 2023). Tilgjengelig fra <https://www.helsedirektoratet.no/statistikk/kvalitetsindikatorer/fodsel-og-abort/keisersnitt>
12. FDA (2015) De novo classification request for fetal pillow. Lest 23.02.2023. https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/reviews/DEN150053.pdf
11. Kiwi Omni-C Cup for use in Cesarean Sections. Instruction for use (2020) Safe Obstructive Systems Ltd. Lest 16. februar 2023. Tilgjengelig fra: <https://www.janbye.no/images/Kiwi-brosjyre.pdf>
12. Helsedirektoratet (2018). Fødsel - tilstand hos nyfødte barn [nettdokument]. Oslo: Helsedirektoratet (sist faglig oppdatert 28. november 2022, lest 02. mars 2023). Tilgjengelig fra <https://www.helsedirektoratet.no/statistikk/kvalitetsindikatorer/fodsel-og-abort/tilstand-hos-nyf%C3%B8dte-barn>

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 ID2023_046 Bruk av fetal pillow	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Har vært på foredrag om metoden
Er det klinisk behov for metoden?	Nei. Ikke etter min vurdering
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Ikke hatt bruk for denne
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?	Det har jeg ikke kunnskap om
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	
Generell tilbakemelding fra kliniker	Denne har vært diskutert i kollegiet. Ikke noe vi vil prioritere.

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Elisabeth B. Magnussen	Seksjonsoverlege, Fødeavdelingen	St.Olavs Hospital

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

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: ID2023_046: Utstyr til bruk ved hastekeisersnitt for å stabilisere og beskytte barnets hode (eks. på utstyr Fetal Pillow).	
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.	Brukes ved akutt sectio etter mislykket operativ vaginal forløsning
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.	Er en etablert praksis. Det gjør at sectio forløsning blir enklere etter mislykket operativ vaginal forløsning.
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Kan også brukes ved protraherte stadium 2 i fødsel , ved sectio
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?	Nei
--	-----

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
Stavanger universitets sykehus	Fødeavd	Harmohan Kaur Seksjonsoverlege , 7G/H

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: ID2023:046 Utstyr til bruk ved hastekeisersnitt for å stabilisere og beskytte barnets hode (eks. på utstyr Fetal Pillow).	
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 dersom en ikke lykkes å få hodet opp i uterotomien under et keisersnitt på utslettet mormunn eller etter operativ vaginal forløsning er å la en tredjeperson skyve hodet opp vaginalt. Eventuelt å gjøre utrekning på fot.
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	Vi tenker ikke det er behov for metoden. Den er dårlig dokumentert og gir ikke sikkert gevinst
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Ved Kvinneklubben i Bergen gjør vi mellom 20 og 30 keisersnitt per år utført på utslettet mormunn eller etter mislykket operativ vaginal forløsning.
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	Kvinneklubben	Ferenc Macsali Seksjonsoverlege

Saksnummer 086-23 Oppsummering fra sekretariatet

ID2023_050 Trastuzumabderukstekan (Enhertu) til behandling av voksne med inoperabel eller metastatisk HER2-positiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) etter tidligere systemisk behandling (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarsllet:

- Indikasjonsutvidelse.
- Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller USA, men er under vurdering hos EMA. Metoden har MT i USA.
- Virkestoffet er tidligere vurdert i Nye metoder. Blant annet har Beslutningsforum innført virkestoffet for [ID2022_041](#) (HER2-positiv brystkreft). Virkestoffet er også under metodevurdering til andre indikasjoner ([ID2022_007](#) til adenokarsinom og [ID2022_123](#) HER2-lav brystkreft).
- Legemiddelform: Pulver til konsentrat til infusjonsvæske.
- Trastuzumabderukstekan er et HER2-rettet antistoff-legemiddelkonjugat.
- Ikke små-cellet lungekreft (NSCLC) utgjør ca. 85 % av lungekrefttilfellene. Det utføres per i dag ikke testing for HER-2 mutasjoner på pasienter med NSCLC. Det er usikkert hvor mange som er aktuelle for metoden.
- Det er identifisert to fase II-studie som er estimert avsluttet i mai og september 2023
- Legemiddelverket anbefaler en forenklet metodevurdering.

Innspill – innspillene er vedlagt

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:

- Helse Midt Norge RHF: Ingen.
- Helse Nord RHF: Ingen.
- Helse Sør-Øst RHF: Ingen.
- Helse Vest RHF: Ingen.

Innspill fra fagmedisinsk forening (FMF):

- Norsk lungemedisinsk forening: 1 innspill.

Innspill fra Helsedirektoratet

Retningslinjesekretariatet: Kan påvirke Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med lungekreft, mesoteliom og thymom (06.01.23).

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret er plassert hos RHF-ene fra 1.11.2020.

Metodevarsel for legemiddel

1. Status og oppsummering

Trastuzumabderukstekan (Enhertu) til behandling av voksne pasienter med inoperabel eller metastatisk HER2-positiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) etter tidligere systemisk behandling

1.1 Oppsummering*

Metoden omfatter en indikasjonutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller i EU, men er under vurdering hos Det europeiske legemiddelkontoret (EMA) [11]. Metoden har MT i USA [1].

1.2 Kort om metoden	1.3 Metodetype	1.5 Finansieringsansvar	1.6 Fagområde
ATC-kode: L01FD04 Virkestoffnavn: trastuzumabderukstekan Handelsnavn: Enhertu Legemiddelform: pulver til konsentrat til infusjonsvæske MT-søker/innehaver: Daiichi Sankyo Europe GmbH [2]	☒ Legemiddel ☐ Annet: 1.4 Tag (merknad) ☐ Vaksine ☐ Avansert terapi (gen-/celleterapi) ☐ Medisinsk stråling ☐ Krever diagnostisk metode eller medisinsk utstyr ☐ Annet:	☒ Spesialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd: blåresept ☐ Kommune ☐ Annet:	Kreftsykdommer; Lungekreft
1.7 Bestillingsanbefaling	1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering		
Metodevurderinger ☐ Fullstendig metodevurdering ☐ Hurtig metodevurdering (CUA) ☒ Forenklet vurdering ☐ Avvente bestilling ☐ Ingen metodevurdering ☐ Kan være egnet for FINOSE Kommentar:	☒ Klinisk effekt relativ til komparator ☒ Sikkerhet relativ til komparator ☒ Kostnader / Ressursbruk ☐ Kostnadseffektivitet Kommentar: ☐ Juridiske konsekvenser ☐ Etske vurderinger ☐ Organisatoriske konsekvenser ☐ Annet		

Statens legemiddelverk er ansvarlig for å utarbeide metodevarsler. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Et metodevarsel er ingen vurdering av metoden. Alle metodevarsler publiseres av Folkehelseinstituttet i MedNytt, som er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. Metodevarsler som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres i tillegg på nyemetoder.no. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Legemiddelverkets nettsider](https://legemiddelverkets.nettsider).

*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

Lungekreft deles hovedsakelig inn i to grupper; småcellet lungekreft (SCLC) og ikke-småcellet lungekreft (NSCLC). NSCLC er den hyppigste formen, og utgjør ca. 85 % av lungekrefttilfellene. NSCLC deles videre inn i plateepitelkarsinom, adenokarsinom og storcellet karsinom [3]. Human epidermal vekstfaktor-2 reseptor (HER2) er et protein som kan påvirke veksten av noen kreftceller. Man er HER2-positiv når kreftcellene har proteinet HER2 på overflaten. Røyking er den dominerende risikofaktoren for utvikling av lungekreft [4].

Pasienter med NSCLC testes for PD-L1 (programmed cell death ligand 1)-uttrykk. Alle pasienter utenom plateepitelkarsinomgruppen testes for EGFR (epidermal vekstfaktorreseptor)-, ALK (anaplastisk lymfom kinase)- og ROS1 (c-ros oncogene 1)-mutasjoner [5]. Det utføres per i dag ikke testing for HER-2 mutasjoner.

Lungekreft er den hyppigst forekommende kreftformen i Norge etter prostatakreft og brystkreft, og er i tillegg den kreftformen som tar flest liv [6, 5]. De fleste som blir rammet av lungekreft, er mellom 50 og 70 år [4]. I 2021 fikk 1 930 kvinner og 1 755 menn diagnosen lungekreft i Norge. Det totale antallet nye lungekrefttilfeller er økende [7]. Det er usikkert hvor mange pasienter med HER-2 positiv inoperabel eller metastatisk NSCLC er aktuelle for metoden hvert år i Norge.

Dagens behandling

Det foreligger et nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft sist oppdatert i 2021 [5]. Majoriteten av pasientene med NSCLC blir diagnostisert i et sykdomsstadium der eneste alternativ er palliativ og livsforlengende behandling [4]. Behandlingsalternativer for disse pasienter består av strålebehandling og/eller medikamentell behandling (kjemoterapi, immunterapi eller målrettet behandling) [4].

Virkningsmekanisme

Enhertu inneholder trastuzumabderukstekan som er et HER2-rettet antistoff-legemiddelkonjugat; et humanisert anti-HER2 IgG1 festet til derukstekan (en topoisomerase I-hemmer (DXd)) via en spaltbar binding. Antistoff-legemiddelkonjugatet bindes til HER2 uttrykt på overflaten av visse tumorceller. Etter binding gjennomgår komplekset internalisering og intracellulær spaltning via lysosomale enzymer som er oppregulert i kreftceller. Etter frisetting forårsaker det membranpermeable DXd DNA-skade og apoptotisk celledød [8].

Tidligere godkjent indikasjon

Enhertu som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med inoperabel eller metastaserende HER2-positiv brystkreft som har fått ett eller flere tidligere anti-HER2-baserte regimer [8].

Mulig indikasjon

Enhertu som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med inoperabel eller metastatisk HER2-positiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) etter tidligere systemisk behandling [11].

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
- ☒ Det er **ikke vurdert** om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst én klinisk studie.

Populasjon (n = antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter med HER2-«overexpressing» eller -mutert ikke resektabel eller metastatisk NSCLC (n=181)	Kohort 1 (HER2-overexpressing kreft [IHC 3+ eller IHC2+]: 6,4 mg/kg trastuzumabderukstekan Kohort 2 (HER2-overexpressing kreft [IHC 3+ eller IHC2+]: 5,4 mg/kg trastuzumabderukstekan Kohort 3 (HER2-mutert kreft): 6,4 mg/kg trastuzumabderukstekan	Ingen	Primært utfallsmål: Objektiv responsrate (ORR) Sekundære utfallsmål: Progresjonsfri overlevelse (PFS), totaloverlevelse (OS), ++	NCT03505710 DESTINY-Lung01 Fase II	Estimert avsluttet mai 2023. Det foreligger studieresultater [9].
Voksne pasienter med HER2-mutert ikke resektabel eller metastatisk NSCLC, som har sykdomsprogresjon etter tidligere systemisk behandling (n=152)	Trastuzumabderukstekan 5,4 mg/kg eller Trastuzumabderukstekan 6,4 mg/kg	Ingen	Primært utfallsmål: ORR Sekundære utfallsmål: PFS, OS, ++	NCT04644237 DESTINY-Lung02 Fase II	Estimert avsluttet september 2023.

3.2 Metodevurderinger og –varsel, nasjonalt og internasjonalt

Metodevurdering	- Samme metode er vurdert/bestilt til vurdering for andre indikasjoner: se NyeMetoder ID2021_006 , ID2022_007 , ID2022_041 og ID2022_123 .
Metodevarsel	- Det foreligger minst ett relevant metodevarsel [10].

4. Referanser

- [1] U.S. Food & Drug Administration, «FDA grants accelerated approval to fam-trastuzumab deruxtecan-nxki for HER2-mutant non-small cell lung cancer,» [Internett]. Available: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-fam-trastuzumab-deruxtecan-nxki-her2-mutant-non-small-cell-lung#:~:text=On%20August%2011%2C%202022%2C%20the,%2C%20Daiichi%20Sankyo%2C%20Inc.> [Funnet 15 02 2023].
- [2] Det Europeiske Legemiddelbyrået, «Agenda of the CHMP meeting 23-26 January 2023,» EMA/CHMP/953395/2023 Human Medicines Division, 23 01 2023. [Internett]. Available: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/chmp/chmp-agendas-minutes-highlights>.
- [3] Kreftflex, «Lungekreft,» [Internett]. Available: <https://kreftflex.no/Lunge>. [Funnet 15 02 2023].
- [4] Norsk Elektronisk Legehåndbok, «Lungekreft,» [Internett]. Available: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/lunger/tilstander-og-sykdommer/svulster/lungekreft#sammendrag>. [Funnet 15 02 2023].
- [5] Helsedirektoratet, «Lungekreft, mesoteliom og thymom - handlingsprogram,» [Internett]. Available: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/lungekreft-mesoteliom-og-thymom-handlingsprogram>. [Funnet 15 02 2023].
- [6] Kreftregisteret, «Kreft i Norge,» [Internett]. Available: <https://www.kreftregisteret.no/Temasider/om-kreft/>. [Funnet 15 02 2023].
- [7] Kreftregisteret, «Lungekreft,» [Internett]. Available: <https://www.kreftregisteret.no/Temasider/kreftformer/Lungekreft/>. [Funnet 15 02 2023].
- [8] Det Europeiske Legemiddelbyrået, «Enhertu - Preparatomtale,» 11 07 2022. [Internett]. Available: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/enhertu>.
- [9] LI, Bob T., et al., «Trastuzumab deruxtecan in HER2-mutant non--small-cell lung cancer». *New England Journal of Medicine*, 2022, 386.3: 241-251.
- [10] NIHRIO, «Trastuzumab deruxtecan for HER2 mutant unresectable and/or metastatic non-squamous non-small cell lung cancer – second line,» [Internett]. Available: <https://www.io.nihr.ac.uk/techbriefings/trastuzumab-deruxtecan-for-her2-mutant-unresectable-and-or-metastatic-non-squamous-non-small-cell-lung-cancer-second-line/>. [Funnet 15 02 2023].
- [11] Innspillsskjema: Daiichi Sankyo GmbH, Innspillsskjema til metodevarsel [innsendt dato: 17.02.2023].

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
17.03.2023	Laget metodevarsel*
14.04.2023	Publisert 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 innhentet via Legeforeningens fagmedisinske foreninger

Nye metoder innhenter innspill fra fagmiljøer i helseforetakene og de fagmedisinske foreningene 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.

Innspillet blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum som blir publisert på nyemetoder.no. Husk derfor å ikke inkludere taushetsbelagte opplysninger som for eksempel LIS-priser eller informasjon som kan spores til enkeltpasienter.

Det er behov for korte og konsise innspill fra avdelinger/fagmiljøer.

Metode: <i>Metodevarsel LM1086_2023</i>	
Trastuzumabderukstekan (Enhertu) til behandling av voksne pasienter med inoperabel eller metastatisk HER2-positiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) etter tidligere systemisk behandling	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	Denne gruppen behandles i dag som ordinære, ikke-muterte adenokarsinom utgått fra lungene. Dette innebærer som standard en kombinasjon av 2 kjemoterapeutika (karboplatin og pemetrexed) og 1 immunterapi (pembrolizumab). Dette bør være komparator, både for pris og overlevelse. Det har vært et tilbud for denne gruppen gjennom IMPRESS-studien.
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	Det er et behov for denne metoden, og ideelt sett som førstelinjebehandling. Men dette medikamentet har nok utelukkende vært brukt og forsket på i 2. eller senere linjer. For aktuelle pasienter vil dette være en helt sentral behandling.
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Det er svært få pasienter som oppdages med denne mutasjonen. Aktuell diagnostikk har kun vært tilgjengelig de siste få årene. Ved St Olavs hospital har vi oppdaget kanskje 3-4 stykker til nå.
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	Som konklusjon er det få pasienter som vil kunne ha nytte av dette midlet, men for nettopp disse vil det være verdifullt.

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

Avsender av faglig innspill:

Fagmedisinsk forening	Navn, stilling og arbeidsplass
Norsk lungemedisinsk forening	Håkon Olav Leira Seksjonsoverlege, lungekreftseksjonen Lungemedisinsk avdeling, St. Olavs hospital.

Saksnummer 087-23 Oppsummering fra sekretariatet

ID2023_051 Elacestrant til behandling av postmenopausale kvinner og menn med avansert eller metastatisk hormonreseptor (HR)-positiv, human epidermal vekstfaktorreseptor 2 (HER2)-negativ brystkreft (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Nytt virkestoff.
- Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller USA, men er under vurdering hos EMA og FDA.
- Legemiddelform: Tablett.
- Elacestrant er en selektiv østrogen reseptor nedbryter (SERD).
- Det er usikkert hvor mange norske pasienter som vil være aktuelle for metoden.
- Det er identifisert en fase III-studie som er avsluttet i august 2021. Resultater foreligger.
- Legemiddelverket anbefaler en hurtig metodevurdering.

Innspill – innspillene er vedlagt

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:

- Helse Midt Norge RHF: Ingen.
- Helse Nord RHF: Ingen.
- Helse Sør-Øst RHF: Ingen.
- Helse Vest RHF: Ingen.

Innspill fra fagmedisinsk forening (FMF):

- Ingen

Innspill fra Helsedirektoratet

Retningslinjesekretariatet: Kan påvirke Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft (11.01.23).

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret er plassert hos RHF-ene fra 1.6.2023.

Metodevarsel for legemiddel

1. Status og oppsummering

Elacestrant til behandling av postmenopausale kvinner og menn med avansert eller metastatisk hormonreseptor (HR)-positiv, human epidermal vekstfaktorreseptor 2 (HER2)-negativ brystkreft.

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) (1) og US Food and Drug Administration (FDA) (2).

1.2 Kort om metoden	1.3 Metodetype	1.5 Finansieringsansvar	1.6 Fagområde
ATC-kode: L02BA Virkestoffnavn: elacestrant Handelsnavn: - Legemiddelform: tablett MT-søker/innehaver: Stemline Therapeutics, Inc. (3)	☒ Legemiddel ☐ Annet: 1.4 Tag (merkna) ☐ Vaksine ☐ Avansert terapi (gen-/celleterapi) ☐ Medisinsk stråling ☐ Krever tilhørende diagnostikk eller medisinsk utstyr ☐ Annet:	☒ Spesialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd: blåresept ☐ Kommune ☐ Annet:	Kreftsykdommer; Brystkreft
1.7 Bestillingsanbefaling	1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering		
Metodevurderinger ☐ Fullstendig metodevurdering ☒ Hurtig metodevurdering (CUA) ☐ Forenklet vurdering ☐ Avvente bestilling ☐ Ingen metodevurdering ☒ Kan være egnet for FINOSE	☒ Klinisk effekt relativ til komparator ☒ Sikkerhet relativ til komparator ☒ Kostnader / Ressursbruk ☒ Kostnadseffektivitet	☐ Juridiske konsekvenser ☐ Etske vurderinger ☐ Organisatoriske konsekvenser ☐ Annet	

Statens legemiddelverk er ansvarlig for å utarbeide metodevarsler. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Et metodevarsel er ingen vurdering av metoden. Alle metodevarsler publiseres av Folkehelseinstituttet i MedNytt, som er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. Metodevarsler som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres i tillegg på nyemetoder.no. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Legemiddelverkets nettsider](https://legemiddelverkets.nettsider).

*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

Brystkreft er den hyppigste formen for kreft hos kvinner, og rammer først og fremst kvinner over 50 år. Sykdommen karakteriseres ved svært varierende forløp, fra langsomt voksende tumorer som holder seg til brystkjertelen uten å metastasere (spre seg), til raskt voksende tumorer med tidlig fjernmetastasering (med spredning til andre steder i kroppen). Prognosen ved brystkreft er sterkt avhengig av stadium. For årene 2016–2020 var fem års relativ overlevelse 100 % ved stadium I (svulststørrelse ≤ 2 cm uten spredning til lymfeknuter) mot 33.9 % hvis det forelå fjernspredning på diagnose-tidspunktet (4).

HR (hormonreseptor) og HER2 (Human Epidermal growth factor Receptor 2) er reseptorer som (over)uttrykkes i noen brystkreftceller og kan brukes som mål ved målrettet behandling.

I 2021 ble 3991 kvinner og 32 menn diagnostisert med brystkreft (5). Median alder ved diagnosetidspunkt er 62 år. I henhold til nasjonalt kvalitetsregister for brystkreft er 86 % av brystkrefttilfellene østrogenreseptor-positive, 69 % progesteronreseptor-positive, og 88 % av pasientene var HER2-negative (6). Det er usikkert hvor mange norske pasienter som vil være aktuelle for metoden.

Dagens behandling

Det foreligger nasjonal faglig retningslinje for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft. Denne ble sist oppdatert i januar 2023 (4). Målsettingen med systemisk behandling av avansert og metastatisk brystkreft er å hindre sykdomsprogresjon/ redusere sykdomsutbredelsen, lindre symptomer, og å forlenge overlevelsen. Ved HR-positiv metastatisk sykdom, vil det primært være grunnlag for å velge endokrin behandling fremfor cytostatika. Behandling i første og andre linje er bla. aromatasehemmer eller fulvestrant, med tillegg av CDK4/6 hemmer i en av sekvensene, ofte i første linje. Behandling med everolimus (mTOR) kombinert med annen endokrin terapi er et alternativ i andre/tredje linje.

Mange pasienter kan ha nytte av flere behandlingslinjer. Hvordan behandlingsforløpet for den enkelte pasient vil bli, avhenger både av effekt av den enkelte behandling, toksisitet og pasientens allmenntilstand (4). Det er ingen internasjonal konsensus for hvilken medikament-rekkefølge som bør benyttes.

Virkningsmekanisme	Elacestrant er en selektiv østrogen reseptor nedbryter (SERD) (2). Virkningsmekanismen innebærer en nedregulering av østrogenreseptor (ESR) proteinnivåer i kreftcellen (7).
Tidligere godkjent indikasjon	-
Mulig indikasjon	Behandling av postmenopausale kvinner og menn med avansert eller metastatisk hormonreseptor (HR)-positiv, human epidermal vekstfaktorreseptor 2 (HER2)-negativ brystkreft (1,8).
Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics	☐ Metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis) ☐ Metoden vil ikke medføre bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis) ☐ Det er på nåværende tidspunkt uavklart om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode ☒ Det er ikke vurdert 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:

Populasjon (n = antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Postmenopausale kvinner og menn med avansert hormonreseptor positiv, HER2 negativ brystkreft som tidligere er behandlet med endokrin terapi samt CDK4/6 hemmer for avansert/metastatisk sykdom. (n=466)	Elacestrant Oralt 400 mg en gang per dag	Standard of Care (SOC): Utprøvers valg av dagens standardbehandling: Fulvestrant, Anastrozol, Letrozol eller Exemestan	Progreasjonsfri overlevelse (PFS) i ESR1 mutert populasjon PFS i hele populasjonen Totaloverlevelse (OS) i ESR1 mutert populasjon OS i hele populasjonen	NCT03778931 EMERALD Fase III	Avsluttet august 2021 Resultater foreligger.

3.2 Metodevurderinger og –varsel, nasjonalt og internasjonalt

Metodevurdering	- Ingen relevante metodevurderinger for virkestoffet er identifisert -Ingen relevante nasjonale metodevurderinger for indikasjonen som inkluderer tidligere behandling med CDK4/6, er identifisert
Metodevarsel	- Ingen relevante metodevarsel er identifisert

4. Referanser

1. European Medicines Agency, EMA. [oppdatert 16. januar 2023]. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-meeting-12-15-december-2022_en.pdf
2. Drugs.com [16. januar 2023]. Tilgjengelig fra: <https://www.drugs.com/history/elacestrant.html>
3. ClinicalTrials.gov [oppdatert 16. januar 2023]. Tilgjengelig fra: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03778931?term=elacestrant&phase=2&draw=2&rank=1>
4. Nasjonal faglig retningslinje. Brystkreft – handlingsprogram. Helsedirektoratet. [oppdatert 11. januar 2023]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/brystkreft-handlingsprogram>
5. Cancer in Norway 2021. Kreftregisteret. Tilgjengelig fra: https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2021/cin_report.pdf
6. Nasjonalt kvalitetsregister for brystkreft. Årsrapport 2021. Tilgjengelig fra: <https://www.kreftregisteret.no/globalassets/publikasjoner-og-rapporter/arsrapporter/publisert-2022/arsrapport-2021-nasjonalt-kvalitetsregister-for-brystkreft.pdf>
7. Treatment approach to metastatic hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer: Endocrine therapy and targeted agents. UpToDate [oppdatert 16. januar 2023]. Tilgjengelig fra: https://www.uptodate.com/contents/treatment-approach-to-metastatic-hormone-receptor-positive-her2-negative-breast-cancer-endocrine-therapy-and-targeted-agents?search=Elacestrant&source=search_result&selectedTitle=1~2&usage_type=default&display_rank=1
8. Bidard F et al. Elacestrant (oral selective estrogen receptor degrader) Versus Standard Endocrine Therapy for Estrogen Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III EMERALD Trial. J Clin Oncol. 2022; 40(28): 3246–3256.

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
10.02.2023	Laget metodevarsel*
14.04.2023	Endret finansieringsansvar og publisert nytt 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 088-23 Oppsummering fra sekretariatet

ID2023_052 Talquetamab til behandling av voksne med tilbakevendende og refraktær myelomatose, som har mottatt minst tre tidligere behandlinger, inkludert et immunmodulerende middel, en proteasomhemmer og et anti-CD38-antistoff (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Nytt virkestoff.
- Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller USA, men er under vurdering hos EMA og FDA. Er tilkjent orphan drug designation.
- Legemiddelform: Injeksjonsvæske, oppløsning
- Talquetamab er et humanisert monoklonalt antistoff rettet mot både CD3-reseptoren på T-celler og mot det tumorassosierte antigenet GPRC5D
- Myelomatose er i de fleste tilfeller uhelbredelig og hensikten med behandlingen er derfor å lindre symptomer, bedre livskvaliteten og forlenge overlevelsen.
- Det er usikkert hvor mange norske pasienter som vil være aktuelle for metoden.
- Det er identifisert en fase II-studie som er estimert avsluttet i april 2026.
- Legemiddelverket anbefaler en forenklet metodevurdering.

Innspill – innspillene er vedlagt

Innspill fra firma

- Innspill fra Janssen som har søkt markedsføringstillatelse for Talquetamab: 1 innspill.

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:

- Helse Midt Norge RHF: Ingen.
- Helse Nord RHF: Ingen.
- Helse Sør-Øst RHF: Ingen.
- Helse Vest RHF: 1 innspill.

Innspill fra fagmedisinsk forening (FMF):

- Norsk selskap for hematologi: 1 innspill.

Innspill fra Helsedirektoratet

Retningslinjesekretariatet: Kan påvirke Nasjonalt handlingsprogram maligne blodsykdommer. Helsedirektoratet ser behov for en forenklet metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene fra 1.6.2023. Definert som sjelden tilstand.

Metodevarsel for legemiddel

1. Status og oppsummering

Talquetamab til behandling av voksne med tilbakevendende og refraktær myelomatose, som har mottatt minst tre tidligere behandlinger, inkludert et immunmodulerende middel, en proteasomhemmer og et anti-CD38-antistoff

1.1 Oppsummering*

Metoden omfatter et nytt virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos Det europeiske legemiddelkontoret (EMA) og US Food and Drug Administration (FDA) (1,2). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (3).

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: L01FX

Virkestoffnavn: talquetamab

Handelsnavn: -

Legemiddelform:
Injeksjonsvæske,
oppløsning

MT-søker/innehaver:
Janssen-Cilag (1,3)

1.3 Metodetype

- ☒ Legemiddel
☐ Annet:

1.4 Tag (merknad)

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

1.5 Finansieringsansvar

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

1.6 Fagområde

Kreftsykdommer;
Blod- beinmargs- og
lymfekreft

1.7 Bestillingsanbefaling

Metodevurderinger

- ☐ Fullstendig metodevurdering
☐ Hurtig metodevurdering (CUA)
☒ Forenklet vurdering
☐ Avvente bestilling
☐ Ingen metodevurdering
☐ Kan være egnet for FINOSE

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:

Statens legemiddelverk er ansvarlig for å utarbeide metodevarsler. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Et metodevarsel er ingen vurdering av metoden. Alle metodevarsler publiseres av Folkehelseinstituttet i MedNytt, som er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. Metodevarsler som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres i tillegg på nyemetoder.no. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Legemiddelverkets nettsider](https://legemiddelverkets.nettsider).

*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

Myelomatose (beinmargskreft) er en kreftform som først og fremst forekommer hos eldre. Median alder ved diagnosetidspunktet er 72 år. Omtrent 15 % av pasientene er under 60 år og færre enn 2 % er under 40 år ved diagnostisering. Sykdommen kjennetegnes av ukontrollert vekst av plasmaceller i beinmargen og overproduksjon av monoklonalt immunoglobulin. Årsaken til sykdommen er ukjent. Symptomer varierer etter hvor langt sykdommen har utviklet seg, og første fase av sykdommen er som regel symptomfri/-fattig. Etter hvert tilkommer symptomer som blodmangel (anemi), bein-/ skjelettsmerter og frakturer (ofte i nedre del av ryggen og i ribbein, og ofte ved påfallende lite traume), hyperkalsemi, nyresvikt, økt forekomst av infeksjoner og senere generell beinmargssvikt. Sykdomsutviklingen er snikende med endeorganskade som inntreffer over år (4,5).

Om lag 3 000 personer lever i Norge i dag med diagnosen myelomatose, og i 2021 ble det diagnostisert 521 nye tilfeller i Norge, hvorav 300 var menn og 221 var kvinner (6). Det er usikkert hvor mange norske pasienter som årlig vil være aktuelle for metoden.

Dagens behandling

Myelomatose er i de fleste tilfeller uhelbredelig og hensikten med behandlingen er derfor å lindre symptomer, bedre livskvaliteten og forlenge overlevelsen. Myelomatose er en diagnose det forskes mye på, og det finnes mange ulike typer behandling (5,7). Det foreligger en nasjonal faglig retningslinje (handlingsprogram) for maligne blodsykdommer (oppdatert i 2021) (8).

Valg av behandling ved tilbakefall og/eller refraktær sykdom avhenger av flere faktorer, som pasientens alder og komorbiditet, beinmargsfunksjon, nyrefunksjon, samt respons på og toleranse for tidligere behandling. En rekke ulike kombinasjonsregimer av legemidler benyttes, og det er vanlig med mange behandlingslinjer. Legemiddelklasser som er aktuelle for bruk i ulike behandlingsregimer ved tilbakefall er bl.a. proteasomhemmere (bortezomib, ixazomib, karfilzomib), immunmodulerende legemidler (lenalidomid, pomalidomid, talidomid), antistoffer (daratumumab, belantamabmafodotin, elotuzumab), kortikosteroider (deksametason, prednisolon), og HDAC-hemmere (panobinostat) (4,5,7,8).

Virkningsmekanisme

Talquetamab er et humanisert monoklonalt antistoff rettet mot både CD3-reseptoren på T-celler og mot det tumorassosierte antigenet GPRC5D (G-protein coupled receptor, family C, group 5, member D). Dette resulterer i en kryssbinding av T-celler og tumorceller, som igangsetter en potent T-celle-mediert cytotoksisk respons mot tumorceller som uttrykker GPRC5D. GPRC5D er overuttrykt på enkelte kreftceller, som f.eks. myelomceller, mens det i liten grad finnes på normale, friske celler. GPRC5D spiller en viktig rolle for celledeling og vekst (proliferasjon) av tumorceller (9).

Tidligere godkjent indikasjon

Ingen

Mulig indikasjon

Behandling av voksne med residiverende og refraktær myelomatose, som har fått minst tre tidligere behandlinger, inkludert et immunmodulerende middel, en proteasomhemmer og et anti-CD38-antistoff, og har vist sykdomsprogresjon eller har ikke respondert under siste behandling (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
- ☒ Det er **ikke vurdert** om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst én klinisk studie. Den antatt viktigste studien for vurdering av metoden (MonumenTAL-1) er en åpen, ikke-randomisert kombinert fase I/II-studie. Det er kun fase II-delen av studien som er vist i tabellen under. Fase II-delen av studien består av tre kohorter; kohort A (pasienter som ikke tidligere har mottatt behandling rettet mot T-celleaktivering), kohort B (pasienter som tidligere har mottatt behandling rettet mot T-celleaktivering) og kohort C (pasienter som ikke tidligere har mottatt behandling rettet mot T-celleaktivering, og som får dosering av studielegemiddel hver 2. uke).

Populasjon (n = antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter (kvinner og menn) ≥18 år med tilbakevendende og refraktær myelomatose, som har mottatt ≥3 tidligere behandlinger (n=320)	Talquetamab, administrert subkutant inntil sykdomsprogresjon	Ingen	ORR (Overall Response Rate)	NCT04634552 , EudraCTnr 2017-002400-26, TALMMY1001-Part 3 (MonumenTAL-1), Fase II	Estimert avsluttet april 2026

3.2 Metodevurderinger og –varsel, nasjonalt og internasjonalt

Metodevurdering	Det er registrert en rekke legemidler/legemiddelkombinasjoner for behandling av myelomatose i NyeMetoder. En fullstendig metodevurdering av legemidler til behandling av relapserende, remitterende myelomatose (RRMM) er gjort av Folkehelseinstituttet (FHI), se NyeMetoder ID2019_072 .
Metodevarsel	- Det foreligger minst et internasjonalt metodevarsel om metoden (10).

4. Referanser

- 1) Janssen-Cilag: Innspillskjema til metodevarsel for legemidler. (Innsendt 15.03.2023).
- 2) Janssen Submits Biologics License Application to U.S. FDA for Talquetamab for the Treatment of Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. Johnson & Johnson. (Publisert 09.12.2022). Tilgjengelig fra: <https://www.jnj.com/janssen-submits-biologics-license-application-to-u-s-fda-for-talquetamab-for-the-treatment-of-patients-with-relapsed-or-refractory-multiple-myeloma>
- 3) EU/3/21/2486: Orphan designation for the treatment of multiple myeloma – Talquetamab. (Publisert 30.09.2021). Tilgjengelig fra: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-21-2486>
- 4) Myelomatose. Norsk elektronisk legehåndbok (NEL). (Oppdatert 01.09.2022). Tilgjengelig fra: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/blod/tilstander-og-sykdommer/beinmargssykdom/myelomatose>
- 5) Benmargskreft (myelomatose). Kreftlex.no. (Hentet 07.03.2023). Tilgjengelig fra: <https://kreftlex.no/Myelomatose>
- 6) Cancer i Norway 2021. Kreftregisteret. (Publisert 08.06.2022). Tilgjengelig fra: https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2021/cin_report.pdf
- 7) Benmargskreft (myelomatose). Helsenorge.no (Innholdet er levert av Kreftforeningen). (Oppdatert 12.01.2021). Tilgjengelig fra: <https://www.helsenorge.no/sykdom/kreft/benmargskreft-myelomatose/>
- 8) Maligne blodsykdommer – handlingsprogram. Nasjonal faglig retningslinje. Helsedirektoratet. (Oppdatert 23.12.2021). Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/maligne-blodsykdommer-handlingsprogram>
- 9) Talquetamab. National Cancer Institute, NIH. (Hentet 07.03.2023). Tilgjengelig fra: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-drug/def/talquetamab?redirect=true>
- 10) Talquetamab for previously treated relapsed or refractory multiple myeloma. Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2022. Health Technology Briefing NIHRIO ID: 30897. Tilgjengelig fra: <https://www.io.nihr.ac.uk/techbriefings/talquetamab-for-previously-treated-relapsed-or-refractory-multiple-myeloma/>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
14.04.2023	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

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

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

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

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

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

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

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

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

1.Hvilken metode gjelder innspillet?	
Metodens ID nummer*:	ID2023_052
Metodens tittel:	Talquetamab til behandling av voksne med tilbakevendende og refraktær myelomatose, som har mottatt minst tre tidligere behandlinger, inkludert et immunmodulerende middel, en proteasomhemmer og et anti-CD38-antistoff

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

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Navn	Nikolas Weise
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Janssen-Cilag
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	Nweise1@its.jnj.com / +47 407 02 004

3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)
Janssen takker for muligheten for å komme med innspill til dette metodevarselet. Dokumentasjon for talquetamab er basert på fase 1/2 studien MonumenTAL-1 (MMY1001) med total median oppfølgingstid på ca. 16 måneder, der data for progresjonsfri overlevelse (PFS) forventes å være modne, mens overlevelsesdata (OS) fortsatt er umodne. Relativ effekt av talquetamab kan etableres med en indirekte sammenligning med dagens standardbehandlinger. Effekt for standardbehandlinger/komparatorer er undersøkt i den prospektive Real World Evidence (RWE) studien LocoMMotion. LocoMMotion har like inklusjonskriterier som MonumenTAL-1, slik at inkluderte pasienter og -pasientkarakteristika blir like. Den indirekte

sammenligning er basert på individuelle pasientdata fra begge studiene, og den inkluderer og hensyntar de mest relevante prognostiske og effektmodifiserende faktorer basert på innspill fra klinikere. På denne måten vil pasientgruppene bli sammenlignbare til tross for at dokumentasjonen ikke er hentet fra en RCT. Fremgangsmåten er i tråd med Legemiddelverket sine retningslinjer for bruk av RWE samt andre anbefalinger for håndtering av RWE ¹. Scenarioanalyser vil kunne belyse hvorvidt resultater fra en indirekte analyse avviker fra en naiv sammenligning.

Janssen har nå i flere tilfeller ønsket eller blitt bedt om innsendelse av dokumentasjon til en kostnads-nytte vurdering (C-løp) og sendt dokumentasjon for relativ effekt i form av indirekte analyser. Vi opplever at dokumentasjon for relativ effekt i liten grad blir vektlagt i bestillingen og metodevurderingen ², til tross for at Legemiddelverkets retningslinjer er fulgt og myndigheter i andre land har akseptert og evaluert tilsvarende dokumentasjon (for eks. NICE, TLV). I enkelte tilfeller avviker metodevurderingen fra bestillingen, uten at vi kan se at bestillingen offisielt er blitt endret. Legemiddelverket gir som følge av at relativ effekt utelates heller ikke et estimat på ICER. Dette gjør den videre prosessen for aktørene i Nye metoder utfordrende. Janssen mener at det er verdifull og tilgjengelig informasjon som blir utelatt, når relativ effekt i liten grad blir evaluert og inkludert i bestillingen eller beslutningsgrunnlaget.

Generelt er det ønskelig at bestillinger åpner opp for evaluering av all informasjon relevant for en beslutning om refusjon, til tross for usikkerhet knyttet til beslutningsgrunnlaget. En kostnadseffektivitetsanalyse vil alltid være forbundet med usikkerhet. Det er derfor ønskelig at ulike typer usikkerhet evalueres og beskrives, heller enn at analysen forkastes i sin helhet fordi den er beheftet med usikkerhet. Dette gjelder særlig i tilfeller der metoden er aktuell for få pasienter og når det ikke finnes en etablert standardbehandling. Dette fordi dokumentasjon da kan være mer utfordrende å fremskaffe samtidig som behovet for nye metoder er stort hos pasientene.

I enkelte tilfeller opplever Janssen at metodevurderingsrapporten som svarer ut bestillingen i stor grad er en oppsummering av EPAR rapporten. Dersom det vurderes at EPAR rapporten vil være et tilstrekkelig beslutningsgrunnlag, bør bestillingen spesifisere at leverandør kun trenger komplementere EPAR rapporten med relevant RWE, komparator og andre forhold rundt norsk klinisk praksis (kapittel 1) samt relevante kostnadsoppstillinger (kapittel 12) for å unngå unødvendig arbeid og forsinkelser ved innsendelse av dokumentasjon. ³

Janssen er kjent med at både SLV og en arbeidsgruppe i Nye metoder jobber med effektivisering av saksbehandlingen ⁴. Vi ønsker å bidra så godt vi kan til både rask saksbehandling og til et godt utarbeidet beslutningsgrunnlag. For den aktuelle metoden talquetamab har Janssen tilgjengelig data og analyser for å evaluere relativ effekt - med individdata for både intervensjon og komparator. Talquetamab er ikke vurdert faglig likeverdig med andre behandlinger, og det finnes ikke behandlinger med lik virkemekanisme per i dag. Vi mener at tilgjengelig data og indirekte justerte analyser vil kunne bidra til å belyse relativ effekt og kostnadseffektivitet av talquetamab, og understøtte verdien av behandlingen for en tungt forbehandlet pasientpopulasjon. Ettersom relativ effekt og kostnadseffektivitet er av avgjørende betydning for beslutningstakerne mener vi dette bør inkluderes i metodevurderingen av talquetamab.

Kilder:

1. Statens Legemiddelverk, Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler; <https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Dokumentasjon%20til%20metodevurdering/Retningslinjer%2018.10.2021.pdf>;

NICE DSY Technical Support Document 17 : The use of observational data to inform estimates of treatment effectiveness in technology appraisal: methos for comparative individual patient data. https://www.sheffield.ac.uk/nice-dsu/tsds/full-list 2. Jf. ID2021_143; ID2021_107; ID2022_113 3. Jf. Mal for innsending av dokumentasjon for hurtig metodevurdering av legemidler, kapittel 1, 12 & 13. 4. https://legemiddelverket.no/nyheter/vil-forbedre-arbeidsprosessene-knyttet-til-metodevurderinger
--

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?
-

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

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

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

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

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

Q3/Q4 2023

10. Andre kommentarer

11. Interesser og eventuelle interessekonflikter

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

Janssen har søkt om markedsføringstillatelse for talquetamab.

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode: ID2022_052 Talquetamab . Behandling av voksne med tilbakevendende og refraktær myelomatose, som har mottatt minst tre tidligere behandlinger, inkludert et immunmodulerende middel, en proteasomhemmer og et anti-CD38-antistoff	
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 har flere etablerte behandlingsalternativer som ofte brukes sekvensielt. Behandlingen byttes til ny alternativ når pasienten svikter på pågående behandling. I myelomatose vil alle pasientene ha behov til flere nye behandlingsalternativer i sykdomsforløper Det finnes per i dag ingen passende komparator med samme virkningsmekanisme i Norge. Pasienter i gruppe det søkes for har heller ikke per i dag god behandlingsalternativ.
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 - Metoden vil komme i tillegg til dagens behandling Det finnes per i dag ingen godkjent behandlingsalternativ for pasientgruppe det søkes til i Norge (trippel refraktær myelomatose), og medikamentet vil dermed være helt naturlig valg for denne pasientgruppe
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Aktuell for hele relevante pasientpopulasjonen bortsett fra pasienter med svært høy alder.

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?	Ikke relevant
--	---------------

Avsender av faglig innspill:

<u>Sykehus</u>	<u>Avdeling</u>	<u>Fagperson (navn og stilling)</u>
Haukeland Universitetssykehus	Medisinsk avdeling/ Seksjon for blodsykdommer	Galina Tsykunova, overlege

Innspill til Nye metoder innhentet via Legeforeningens fagmedisinske foreninger

Nye metoder innhenter innspill fra fagmiljøer i helseforetakene og de fagmedisinske foreningene 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.

Innspillet blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum som blir publisert på nyemetoder.no. Husk derfor å ikke inkludere taushetsbelagte opplysninger som for eksempel LIS-priser eller informasjon som kan spores til enkeltpasienter.

Det er behov for korte og konsise innspill fra avdelinger/fagmiljøer.

Metode: ID2023_052 Talquetamab	
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.	Myelomatose er en sykdom der pasienter tolererer mange behandlingslinjer, og den store majoriteten får all tilgjengelig behandling, og dør så når det ikke er mer behandling tilgjengelig. Det vil si at ny behandling kommer ikke i stedet for ny behandling, men i tillegg. Et unntak kan være når det er en lik virkningsmekanisme som et tidligere medikament; da kan det være snakk om en erstatning. Talquetamab er et nytt medikament, og ingen behandling vi har i dag ligner på Talquetamab, siden den er målrettet mot noe som ingen annen behandling er målrettet mot. Det vil si at Talquetamab er et alternativ for pasienter som har fått all annen behandling som finnes i Norge, og at den mest relevante komparatoren da vil være ingenting. Hos noen pasienter vil dette bli gitt i 4.linje, og da er den relevante komparatoren Pomalidomide-dex. Flere vil også få dette i 5.linje, og da vil den relevante komparatoren være belantamab. Mens de fleste vil få dette fra 6.linje og utover, spesielt de første årene, og da vil komparator være ingenting/palliasjon.
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	- Ja. Det er et betydelig behov for denne metoden. - Medikamentet er unikt, og vil således bli brukt i tillegg til dagens behandling. Se også ovenfor.

	- Det spørres hva man mener med sentral. De mest «sentrale» medikamentene er jo de vi bruker i 1-3.linje, så dette medikamentet faller jo i samme gruppe som de andre medikamentene som kommer «etterpå». Men, hvis godkjent, vil dette bli foretrukket av mange leger for pasienter i 4.linje og videre. Dog vil noen mindre sykehus synes det er enklere med pomalidomid (oralt) og belantamab fordi det ikke krever inneliggende behandling med overvåkning. Medikamentet vil ikke foretrekkes fremfor teclistamab som også er under vurdering.
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Medikamentet krever at man er inneliggende de første 1-2 ukene, og således vil dette begrense antall pasienter som kan få det. Kompetanse vil også begrense hvilke sykehus som kan drive på med dette. Jeg tviler derfor på at dette vil bli aktuelt for mer enn 50 pasienter i året i Norge.
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	Jeg mener, som beskrevet ovenfor, at medikamenter som godkjennes i senere linjer, basert på fase-2-studie, kommer nesten alltid i tillegg til behandling vi har fra før, og vil alltid være aktuell å gis til pasienter etter at det har fått alt vi har fra før. Det er derfor kunstig å presse disse inn i en sammenligning med en komparator annet enn palliasjon. Jeg har tidligere sendt inn et forslag til Terje Rootwelt om en alternativ måte å evaluere på, og Stig Slørdahl er enig om at man nok må finne en annen måte å evaluere disse medikamentene på.

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:

Fagmedisinsk forening	Navn, stilling og arbeidsplass
Norsk selskap for hematologi	Fredrik Schjesvold Leder Oslo Myelomatosesenter, OUS Overlege/forsker

Saksnummer 089-23 Oppsummering fra sekretariatet

ID2023_054 Dabrafenib og trametinib i kombinasjon til behandling av gliom hos barn over 1 år (metodevarsel).

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Til denne metoden ble det utarbeidet to metodevarsler. Dette fordi det er to søknader i EMA, en for hvert legemiddel i kombinasjonen, men det skal behandles som en metode i Nye metoder. Det gjelder ny formulering av eksisterende virkestoff og indikasjonsutvidelse for begge virkestoff.
- Foreløpig ikke MT i Norge eller EU, under vurdering hos EMA. Lignende metode nylig godkjent i USA hos FDA. Tilkjent orphan drug designation.
- Legemiddelform: Dabrafenib - dispergerbar tablett. Trametinib - pulver til mikstur.
- Gliom er en type svulst i sentralnervesystemet som vokser ut fra gliaceller, som er støtteceller for selve nervevevet. Gliom er en langsiktig og livstruende sykdom på grunn av alvorlig skade på hjernen, og er assosiert med dårlig langtidsoverlevelse.
- Forekommer hovedsakelig hos voksne over 45 år, men alle aldre kan rammes.
- Hos barn er det vanligst (90 %) med lavgradige gliomer (LGG), som er svulster med de laveste malignitetsgradene I og II. Gliom grad III og IV klassifiseres som høygradige gliomer (HGG).
- Det antas at mellom 2-5 barn vil være aktuelle for metoden per år i Norge.
- Dagens behandling: Ved LGG er primærbehandling kirurgi. Medikamentell behandling (vinblastin og vinkristin/karboplatin) gis kun hvis pasienten har alvorlig nevrologiske symptomer som kan forverres eller truende synstap. Ved HGG (som er mer sjeldent hos barn) behandler man også primært med kirurgi. De fleste barn i Norge får kombinasjonsbehandling med stråling og temozolomid eller stråling og to ulike kjemoterapier, temozolomid og lomustine..
- Dabrafenib i kombinasjon med trametinib er tidligere metodevurdert og innført til adjuvant behandling av melanom ([ID2018_010](#)), men ble besluttet ikke innført til ikke-småcellet lungekreft ([ID2016_083](#)).
- Identifisert en fase II studie som er avsluttet, men foreløpige resultater er ikke publisert.
- Legemiddelverket foreslår en forenklet metodevurdering.

Innspill – innspillene er vedlagt

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:

- Helse Midt Norge RHF: Ingen innspill.
- Helse Nord RHF: Ingen innspill.
- Helse Sør-Øst RHF: Ingen innspill.
- Helse Vest RHF: Ingen innspill.

Innspill fra fagmedisinsk forening (FMF):

- 1 innspill fra Norsk barnelegeforening.

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet: Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft hos barn kan bli påvirket.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 01.01.2014.

Metodevarsel for legemiddel

1. Status og oppsummering

Dabrafenib i kombinasjon med trametinib til behandling av gliom hos barn over 1 år

1.1 Oppsummering*

Metoden er en ny formulering av et eksisterende virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos Det europeiske legemiddelkontoret (EMA) (1). En lignende metode ble nylig godkjent i USA av US Food and Drug Administration (FDA) (2). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (3).

1.2 Kort om metoden	1.3 Metodetype	1.5 Finansieringsansvar	1.6 Fagområde
ATC-kode: L01EC02 Virkestoffnavn: dabrafenib Handelsnavn: Legemiddelform: dispergerbar tablett MT-søker/innehaver: Novartis Europharm limited (1)	☒ Legemiddel ☐ Annet 1.4 Tag (merkna) ☐ Vaksine ☐ Avansert terapi (gen-/celleterapi) ☐ Medisinsk stråling ☐ Krever tilhørende diagnostikk eller medisinsk utstyr ☐ Annet:	☒ Spesialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd: blåresept ☐ Kommune ☐ Annet:	Kreftsykdommer; kreft i sentralnervesystemet
1.7 Bestillingsanbefaling	1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering		
Metodevurderinger ☐ Fullstendig metodevurdering ☐ Hurtig metodevurdering (CUA) ☒ Forenklet vurdering ☐ Avvente bestilling ☐ Ingen metodevurdering ☐ Kan være egnet for FINOSE Kommentar:	☒ Klinisk effekt relativ til komparator ☒ Sikkerhet relativ til komparator ☒ Kostnader / Ressursbruk ☐ Kostnadseffektivitet ☐ Juridiske konsekvenser ☐ Etske vurderinger ☐ Organisatoriske konsekvenser ☐ Annet		

Statens legemiddelverk er ansvarlig for å utarbeide metodevarsler. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Et metodevarsel er ingen vurdering av metoden. Alle metodevarsler publiseres av Folkehelseinstituttet i MedNytt, som er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. Metodevarsler som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres i tillegg på nyemetoder.no. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Legemiddelverkets nettsider](https://legemiddelverkets.nettsider).

*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

Gliom er en svulst i hjernens gliaceller (cellene som omgir og støtter nervecellene). Gliom forekommer hovedsakelig hos voksne over 45 år, men alle aldre kan rammes. Pasienter med gliom kan ha alvorlige symptomer som avhenger av området i hjernen hvor tumor oppstår. Symptomer kan være hodepine, kvalme, tap av appetitt, oppkast, muskelsvakhet i en kroppsdel, personlighetsforandringer, endringer i mental kapasitet og konsentrasjon. Omtrent en femtedel av pasienter med gliom har anfall i måneder eller år før sykdommen diagnostiseres. Gliom er en langsiktig og livstruende sykdom på grunn av alvorlig skade på hjernen, og er assosiert med dårlig langtidsoverlevelse. (3) WHO grad I og II gliomer klassifiseres som lavgradige (LGG) og grad III og IV er høygradige (HGG) (5). Hos barn er nesten alle gliomer astrocytomer (5).

I Norge rammes om lag 1100 personer årlig av primær svulst i det sentrale nervesystem (CNS), ca. 1060 voksne og 40 barn. LGG er de vanligste CNS-svulster hos barn og utgjør ca. 40 % av disse. HGG er de vanligste CNS-svulster hos voksne, men betydelig sjeldnere hos barn (5). HGG har en insidens på ca. 0,85 pr 100 000 barn og ungdom fra 0–19 år pr år og utgjør ca. 8–12 % av alle CNS-svulster hos barn (6). I ca. 8% av gliomer er mutasjoner i raf murine sarcoma viral oncogene homolog B (BRAF)-onkogenet drivermutasjon, litt avhengig av undergruppe av gliom. Det antas at 2-5 barn vil være aktuelle for metoden per år i Norge (7).

Dagens behandling

Det foreligger nasjonale behandlingsretningslinjer for behandling av kreft hos barn (inkludert gliomer), oppdatert i 2020 (5).

Kirurgi er primærbehandlingen ved gliom. Ofte vil radikal kirurgi ikke være mulig pga. faren for skade. I en del tilfeller vil partiell reseksjon være hensiktsmessig for å bedre pasientens kliniske tilstand, f.eks. ved hydrocephalus.

Ca. 1/3 av alle LGG-pasienter forventes å trenge ikke-kirurgisk behandling. Strålebehandling kan ha god effekt ved LGG og var tidligere mye brukt. Pga. mulige kognitive seieffekter og sekundærkreft, er radioterapi nå ikke en del av primærbehandlingen. Imidlertid kan det være aktuelt når medikamentell behandling ikke er effektiv nok, spesielt ved små svulster og hos eldre barn og ungdom. Pasienter som ved diagnose / rett etter primærkirurgi har alvorlige nevrologiske symptomer som kan forverres, eller truende synstap, gis medikamentell behandling. Det anbefales å gi behandling i henhold til LOGGIC protokollen. Kombinasjonen vinkristin/karboplatin er standardarmen, vinblastin monoterapi som er mye brukt i dag er andre arm, og den mest eksperimentelle armen er MEK-inhibitor (trametinib).

Det er ikke internasjonal konsensus om beste behandling av barn med HGG. De fleste barn i Norge får kombinasjonsbehandlingen med stråling og temozolomid eller stråling og to ulike kjemoterapi, temozolomid og lomustine. Av ny, utprøvende behandling, nevnes at BRAF-inhibitor gir god respons på svulster som har BRAF-punktmutasjon, og er i dag første-valg når slik mutasjon er påvist.

Virkningsmekanisme

Dabrafenib er en RAF-kinase-hemmer. Onkogene mutasjoner i BRAF fører til en konstitutiv aktivering av RAS/RAF/MEK/ERK-kaskaden. BRAF-mutasjoner er observert med høy frekvens ved spesifikke krefttyper, inkludert i ca. 50 % av alle melanomtilfeller. Den vanligst observerte BRAF-mutasjonen er V600E som er ansvarlig for ca. 90 % av alle observerte BRAF-mutasjoner. Prekliniske data generert fra biokjemiske analyser har vist at dabrafenib hemmer BRAF-kinaser med aktiverende mutasjoner i kodon 600-mutasjoner. (4)

Tidligere godkjent indikasjon

Dabrafenib i en annen formulering er fra før indisert:

- som monoterapi eller i kombinasjon med trametinib, til behandling av voksne med inoperabel eller metastaserende melanom med en BRAF V600-mutasjon
- i kombinasjon med trametinib, til adjuvant behandling av voksne med stadium III melanom med BRAF V600-mutasjon, etter fullstendig reseksjon
- i kombinasjon med trametinib, til behandling av voksne med avansert ikke-småcellet lungekreft med en BRAF V600-mutasjon (4)

Mulig indikasjon

Dabrafenib i kombinasjon med trametinib hos pasienter over 1 år med positiv BRAF V600 mutasjon lavgradig gliom (LGG) eller relapsert eller behandlingsrefraktær høygradig gliom (HGG) (8).

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

- ☐ Metoden **vil medføre** bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis)
- ☐ Metoden **vil ikke medføre** bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis)
- ☐ Det er på nåværende tidspunkt **uavklart** om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode
- ☒ Det er **ikke vurdert** 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 åpen, randomisert, kontrollert (LGG-kohort) klinisk studie.

Populasjon (n = antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pediatriske pasienter over ett år med BRAF V600E-mutasjonspositiv: -ubehandlet lavgradig gliom (LGG kohort) eller -tilbakevendende/ refraktært høygradig gliom (HGG kohort)	Dabrafenib 2 ganger daglig i kombinasjon med trametinib.	LGG kohort: karboplatin med vinkrisin HGG kohort: ingen kontrollgruppe	Hovedutfallsmål (begge kohorter): responsrate (ORR) i de første 32 behandlingsukene Sekundære utfallsmål: Progresjonsfri overlevelse (PFS), totaloverlevelse (OS), varighet av respons (DOR)	NCT02684058 G2201 fase II	Avsluttet.
N=149					

OS: totaloverlevelse; PFS: progresjonsfri overlevelse

3.2 Metodevurderinger og –varsel, nasjonalt og internasjonalt

Metodevurdering	- Samme metode (samme virkestoff, annen formulering) er bestilt til vurdering for andre indikasjoner: se NyeMetoder ID2018_041 (ubehandlet NSLC); ID2021_022 (metastatisk anaplastisk thyroideakarsinom); - En annen metode er bestilt, men så avbestilt, til vurdering for delvis overlappende indikasjon: se NyeMetoder ID2021_056. (sitoiganap)
Metodevarsel	- Det foreligger minst et relevant internasjonalt metodevarsel (8).

4. Referanser

1. Committee for medicinal products for human use (CHMP) Draft agenda for the meeting on 10-13 October 2022. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/chmp-agenda-10-13-october-2022-meeting_en.pdf
2. FDA approves dabrafenib with trametinib for pediatric patients with low-grade glioma with a BRAF V600E mutation. Lest 20.03.2023. Tilgjengelig fra: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-dabrafenib-trametinib-pediatric-patients-low-grade-glioma-braf-v600e-mutation>
3. EU/3/20/2372: Orphan designation for the treatment of glioma. Dabrafenib mesylate. Tilgjengelig fra: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3202372>
4. Statens legemiddelverk. Produktomtale Tafinlar. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tafinlar-epar-product-information_no.pdf
5. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft hos barn. Sist faglig oppdatert 26.05.2020. Tilgjengelig fra: <https://www.helsebiblioteket.no/innhold/nasjonal-faglig-retningslinje/kreft-hos-barn-handlingsprogram>
6. Braunstein S, Raleigh D, Bindra R, Mueller S, Haas-Kogan D. Pediatric high-grade glioma: current molecular landscape and therapeutic approaches. J Neurooncol. 2017 Sep;134(3):541-549.
7. Norvartis Norge. Innspillskjema til metodevarsel fra firma, innsendt 17.03.2023 2023
8. NIHR: Innovation Observatory. Dabrafenib with trametinib for treating paediatric BRAF V600 mutated high-grade or low-grade glioma 2022 [Available from: <https://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/2022/02/28278-Dabrafenib-Trametinib-for-Glioma-V1.0-FEB2022-NON-CONF.pdf>.

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
14.04.2023	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.	

Metodevarsel for legemiddel

1. Status og oppsummering

Trametinib i kombinasjon med dabrafenib til behandling av gliom hos barn over 1 år

1.1 Oppsummering*

Metoden er en ny formulering av et eksisterende virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos Det europeiske legemiddelkontoret (EMA) (1). En lignende metode ble nylig godkjent i USA av US Food and Drug Administration (FDA) (7). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (1).

1.2 Kort om metoden	1.3 Metodetype	1.5 Finansieringsansvar	1.6 Fagområde
ATC-kode: L01EE01 Virkestoffnavn: trametinib Handelsnavn: Legemiddelform: Pulver til mikstur MT-søker/innehaver: Novartis Europharma Ltd. (1)	☒ Legemiddel ☐ Annet	☒ Spesialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd: blåresept ☐ Kommune ☐ Annet:	Kreftsykdommer; kreft i sentralnervesystemet
1.4 Tag (merkna)			
☐ Vaksine ☐ Avansert terapi (gen-/celleterapi) ☐ Medisinsk stråling ☐ Krever tilhørende diagnostikk eller medisinsk utstyr ☐ Annet:			
1.7 Bestillingsanbefaling	1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering		
Metodevurderinger ☐ Fullstendig metodevurdering ☐ Hurtig metodevurdering (CUA) ☒ Forenklet vurdering ☐ Avvente bestilling ☐ Ingen metodevurdering ☐ Kan være egnet for FINOSE Kommentar:	☒ Klinisk effekt relativ til komparator ☒ Sikkerhet relativ til komparator ☒ Kostnader / Ressursbruk ☐ Kostnadseffektivitet ☐ Juridiske konsekvenser ☐ Etske vurderinger ☐ Organisatoriske konsekvenser ☐ Annet		

Statens legemiddelverk er ansvarlig for å utarbeide metodevarsler. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Et metodevarsel er ingen vurdering av metoden. Alle metodevarsler publiseres av Folkehelseinstituttet i MedNytt, som er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. Metodevarsler som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres i tillegg på nyemetoder.no. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Legemiddelverkets nettsider](https://legemiddelverkets.nettsider).

*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

Gliom er en type svulst i sentralnervesystemet som vokser ut fra gliaceller, som er støtteceller for selve nervevevet.

Det kan vokse ulike svulsttyper fra gliaceller og de kan ha ulik grad av malignitet (ondartethet). Hovedtypene er astrocytomer, oligodendrogliomer og ependymomer (2). Hos barn er det som regel astrocytomer (3).

Malignitetsgraden tiltar ofte ved økende alder hos pasienten ved diagnosetidspunktet, og ved eventuelt tilbakefall av svulsten. Hos barn er det vanligst (90 %) med lavgradige gliomer (LGG), som er svulster med de laveste malignitetsgradene I og II. Gliom grad III og IV klassifiseres som høygradige gliomer (HGG) (3, 4).

Symptomer på gliom er som hjernesvulst for øvrig, og varierer etter lokalisasjon, utbredelse og veksthastighet. Vanlige symptomer er hodepine, kvalme, synsforstyrrelser, epileptiske anfall, begynnende bevegelseshemming, språklige utfall, nedsatt muskelkoordinasjon og endring i personlighet (2).

Det antas at mellom 2-5 barn vil være aktuelle for denne metoden per år i Norge (4).

Dagens behandling

Det foreligger nasjonale behandlingsretningslinjer for behandling av kreft hos barn som er oppdatert i 2020 (3). Behandling og prognose varierer ut ifra svulstens lokalisasjon. Ved LGG er primærbehandling kirurgi. Medikamentell behandling (vinblastin og vinkristin/karboplatin) gis kun hvis pasienten har alvorlig neurologiske symptomer som kan forverres eller truende synstap.

Det antas at ca. 1/3 av alle LGG-pasienter trenger ikke-kirurgisk behandling. Strålebehandling kan ha god effekt ved LGG og var tidligere mye brukt. Pga. mulige kognitive seieffekter og sekundærkreft, er radioterapi nå ikke en del av primærbehandlingen. Imidlertid kan det være aktuelt når medikamentell behandling ikke er effektiv nok, spesielt ved små svulster og hos eldre barn og ungdom. Pasienter som ved diagnose / rett etter primærkirurgi har alvorlige neurologiske symptomer som kan forverres, eller truende synstap, gis medikamentell behandling. Det anbefales å gi behandling i henhold til LOGGIC protokollen. Kombinasjonen vinkristin/karboplatin er standardarmen, vinblastin monoterapi som er mye brukt i dag er andre arm, og den mest eksperimentelle armen er MEK-inhibitor (trametinib). (3)

Høygradige gliomer (HGG) er mer sjeldent hos barn, men behandles også primært med kirurgi. De fleste barn i Norge får kombinasjonsbehandling med stråling og temozolomid eller stråling og to ulike kjemoterapier, temozolomid og lomustine. Av ny, utprøvende behandling, nevnes at BRAF-inhibitor gir god respons på svulster som har BRAF-punktmutasjon, og er i dag første-valg når slik mutasjon er påvist. (3)

Virkningsmekanisme	Trametinib er et legemiddel i klassen mitogen-aktivert protein kinase (MEK)-inhibitor, og vil kunne være aktuell hos pasienter med mutasjon i BRAF-genet, et gen som er involvert i celledeling. Mutasjon i BRAF kan føre til at et annet protein som er involvert i celledeling, MEK, blir aktivert. Ved ukontrollert celledeling kan det oppstå kreft. Trametinib blokkerer MEK og dets aktivering av BRAF, slik at vekst og spredning av kreften senkes (1).
Tidligere godkjent indikasjon	Trametinib i en annen formulering er fra før indisert: - Som monoterapi eller i kombinasjon med dabrafenib ved melanom - I kombinasjon med dabrafenib ved adjuvant behandling av melanom - I kombinasjon med dabrafenib ved ikke små-cellet lungekreft (NSCLC). Se ellers preparatomtale for Mekinist (5).
Mulig indikasjon	Trametinib i kombinasjon med dabrafenib hos pasienter over 1 år med positiv BRAF V600 mutasjon lavgradig gliom (LGG) eller relapsert eller behandlingsrefraktær høygradig gliom (HGG) (6)
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 ☒ Det er ikke vurdert 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
Barn mellom 12 måneder og 17 år med BRAF V600E-mutasjonspositiv ubehandlet LGG eller tilbakevendende/refraktær HGG N=149	Trametinib tabletter en gang daglig + dabrafenib tabletter to ganger daglig	LGG-kohort: Carboplatin + vinkristin (kun pasienter med LGG) HGG-kohort: ingen kontrollgruppe	Hovedutfallsmål: Overall reponse rate (ORR) i løpet av første 32 uker med behandling Sekundære utfallsmål: Progresjonsfri overlevelse (PFS), totaloverlevelse (OS), varighet av respons (DOR)	<u>NCT02684058</u> Åpen fase II studie	Avsluttet. Foreløpig ingen resultater publisert.

3.2 Metodevurderinger og –varsel, nasjonalt og internasjonalt

Metodevurdering	- Samme metode er vurdert/bestilt til vurdering for andre indikasjoner: se NyeMetoder ID2021_022 (Inoperabel lokalavansert eller fjernmetastatisk BRAF-mutert anaplastisk thyroideakarsinom) , ID2016_083 (Ikke-småcellet lungekreft) , ID2018_010 (adjuvant behandling av malignt melanom etter fullstendig reseksjon) , ID2018_041 (pasienter med BRAF-mutasjon med tidligere ubehandlet ikke-småcellet lungekreft) , ID2014_031 (malignt melanom)
Metodevarsel	Det foreligger minst et relevant internasjonalt metodevarsel (6)

4. Referanser

1. European Medicines Agency. EU/3/20/2374: Orphan designation for the treatment of glioma 2020 [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3202374>.
2. Klepp O. Gliom: Store Norske Leksikon; 2023 [Available from: <https://sml.snl.no/gliom>.
3. Helsedirektoratet. Kreft hos barn handlingsprogram 2020 [Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/kreft-hos-barn-handlingsprogram/behandling-av-de-enkelte-kreftsykdommer/svulster-i-sentralnervesystemet>.
4. Norvartis Norge. Innspillskjema til metodevarsel fra firma, innsendt 17.03.2023 2023 [
5. Statens Legemiddelverk. Preparatomtale Mekinist 2023 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mekinist-epar-product-information_no.pdf.
6. NIHR: Innovation Observatory. Dabrafenib with trametinib for treating paediatric BRAF V600 mutated high-grade or low-grade glioma 2022 [Available from: <https://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/2022/02/28278-Dabrafenib-Trametinib-for-Glioma-V1.0-FEB2022-NON-CONF.pdf>.
7. FDA approves dabrafenib with trametinib for pediatric patients with low-grade glioma with a BRAF V600E mutation. Lest 20.03.2023. Tilgjengelig fra: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-dabrafenib-trametinib-pediatric-patients-low-grade-glioma-braf-v600e-mutation>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
14.04.2023	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 innhentet via Legeforeningens fagmedisinske foreninger

Nye metoder innhenter innspill fra fagmiljøer i helseforetakene og de fagmedisinske foreningene 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.

Innspillet blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum som blir publisert på nyemetoder.no. Husk derfor å ikke inkludere taushetsbelagte opplysninger som for eksempel LIS-priser eller informasjon som kan spores til enkeltpasienter.

Det er behov for korte og konsise innspill fra avdelinger/fagmiljøer.

Metode: ID2023_054: Dabrafenib i kombinasjon med trametinib til behandling av gliom hos barn over 1 år	
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.	Pasientgruppen er barn med gliom hvor BRAF V600E-punktmutasjon er påvist i tumor. Lavgradig gliom: Det foreligger to alternativer for medisinsk behandling ved lavgradig gliom (LGG) hos barn: 1) SIOP-LGG: intravenøs karboplatin og vinkristin med total behandlingstid 81 uker. 2) Vinblastin intravenøs ukentlig over 71 uker Det planlegges i 2023 oppstart av ny studie LOGGIC/Firefly (NCT05566795) som vil sammenligne trametinib i monoterapi mot SIOP-LGG eller vinblastin hos barn med LGG med RAF-forandring. Høygradig gliom: For høygradig gliom hos barn foreligger det ingen internasjonal konsensus angående behandling. Kirurgi etterfulgt av strålebehandling med konkomitant og adjuvant temozolomid +/- lomustine er hyppigst brukt. Komparator i metodevurdering: Vil være alternativene over for henholdsvis LGG og HGG:
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt i stedet for annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme i tillegg til dagens behandling?	Metoden som omsøkes gis per oralt og kan gis som hjemmebehandling. Det vil medføre færre innleggelser/polikliniske besøk for intravenøs cellegift. Metoden har i en publisert studie

Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	(NCT02684058)) for LGG med BRAF V600E mutasjon visst bedre respons enn de etablerte alternativene som er referert i forrige punkt og anses som trygge. På bakgrunn av dette ble behandlingen godkjent av FDA i 2023. Metoden har internasjonalt overtatt som standard førstelinjebehandling for barn med lavgradig gliom med BRAF-V600E mutasjon. Ved HGG hos barn er prognosen svært dårlig med dagens behandling. Det er derfor stort behov for nye målrettede behandlingsalternativer. Metoden vil komme i tillegg til etablert behandling ved progresjon av HGG. Det er foreløpig usikkert om metoden har plass som førstelinjebehandling. Det er klinisk behov for metoden og hos barn med LGG med påvist BRAF V600-mutasjon vil metoden overta som standardbehandling. For pHGG er det stort behov for nye behandlingsmuligheter og metoden vil inngå som tilleggsbehandling til standardbehandlingen.
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Metoden vil være aktuell for barn med lav- eller høygradig gliom hvor det er påvist BRAF-V600E mutasjon. Mutasjonen påvises hos ca 7-8% av tilfellene av pLGG og 6-15% av pHGG. Antallet barn hvor metoden vil kunne være aktuelt er derfor lavt og kan estimeres til 1-5 barn årlig.
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	Metoden vil ikke endre diagnostikk. BRAF V600E-mutasjonsanalyse inngår i rutinediagnostikken av både LGG og HGG.

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:

Fagmedisinsk forening	Navn, stilling og arbeidsplass
Faggruppen for hjernesvulster hos barn og ungdom, Kompetansesenter for solide svulster hos barn (KSSB).	Magnus Aasved Hjort, overlege phd Barn kreft- og blodsykdommer, barne- og ungdomsklinikken, St. Olavs hospital. Leder av faggruppen

Saksnummer 090-23 Oppsummering fra sekretariatet

ID2023_055 Nivolumab (Opdivo) som adjuvant behandling etter fullstendig reseksjon av stadium IIB-C melanom (metodevarsel).

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Indikasjonsutvidelse. Har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos EMA og hos FDA (USA).
- Legemiddelform: konsentrat til infusjonsvæske.
Nivolumab er et humant monoklonalt antistoff som binder seg til programmert celledød -1 (PD-1)-reseptor og blokkerer dens interaksjon med PD-L1 og PD-L2.
- Melanom (føflekkreft) oppstår når normale pigmentflekker endres til kreftceller og er den alvorligste formen for hudkreft. Sykdomsprogresjon er klassifisert etter stadium og IIB/C anses å ha høy risiko for residiv.
- I Norge ble det diagnostisert 2683 pasienter med melanom i 2021. 18% av disse (omtrent 500 pasienter) ble oppdaget i stadium II.
- Det er usikkert hvor mange norske pasienter som kan være aktuelle for metoden.
- Nivolumab er metodevurdert og innført til bl.a. behandling av lokalavansert og metastaserende malignt melanom ([ID2014 036](#)) og adjuvant behandling etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III og IV ([ID2017 115](#)).
- Identifisert en klinisk studie som er estimert avsluttet i juni 2027.
- Legemiddelverket foreslår en hurtig metodevurdering (CUA).

Innspill – innspillene er vedlagt

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:

- Helse Midt Norge RHF: Ingen innspill.
- Helse Nord RHF: Ingen innspill.
- Helse Sør-Øst RHF: Ingen innspill.
- Helse Vest RHF: Ingen innspill.

Innspill fra fagmedisinsk forening (FMF):

- Ingen innspill.

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet: Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av melanom kan bli påvirket. Hdir ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 01.05.2017.

Metodevarsel for legemiddel

1. Status og oppsummering

Nivolumab (Opdivo) som adjuvant behandling etter fullstendig reseksjon av stadium IIB-C melanom

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) (1,7).

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: L01FF01

Virkestoffnavn: nivolumab

Handelsnavn: Opdivo

Legemiddelform: konsentrat til infusjonsvæske

MT-søker/innehaver: BMS (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

Kreftsykdommer; melanom

1.7 Bestillingsanbefaling

Metodevurderinger

- ☐ Fullstendig metodevurdering
☒ Hurtig metodevurdering (CUA)
☐ Forenklet vurdering
☐ Avvente bestilling
☐ Ingen metodevurdering
☐ Kan være egnet for FINOSE

Kommentar:

1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

Statens legemiddelverk er ansvarlig for å utarbeide metodevarsler. Metodevarslng skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Et metodevarsel er ingen vurdering av metoden. Alle metodevarsler publiseres av Folkehelseinstituttet i MedNytt, som er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. Metodevarsler som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres i tillegg på nyemetoder.no. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Legemiddelverkets nettsider](https://legemiddelverket.no/nettsider).

*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

Melanom (føflekkreft) oppstår når normale pigmentflekker endres til kreftceller, og er den alvorligste formen av hudkreft (2). Føflekkreft oppstår vanligvis i huden men kan også forekomme i øyet og i sjeldne tilfeller i slimhinner. Sykdomsprogresjonen er klassifisert etter stadium ved hjelp av det som kalles TNM-klassifikasjon. Pasienter med stadium IIB eller IIC har T3b (svulster fra 2,01 mm–4 mm, med sårdannelse) eller T4 (svulst større enn 4 mm) med en negativ vaktpostlymfeknutebiopsi uten fjernmetastaser. Melanom i stadium IIB/C anses å ha høy risiko for residiv. (3)

I Norge ble 2683 pasienter diagnostisert med melanom i 2021. Av disse, ble 18% oppdaget i stadium II (A-C), det vil si omtrent 500 pasienter (6). et er usikkert hvor mange norske pasienter som kan være aktuelle for metoden.

Dagens behandling

Det foreligger et nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne melanomer, sist oppdatert i 2020 (3).

Adjuvant behandling er tilleggsbehandling etter primærbehandling, i dette tilfelle kirurgi, for å redusere risikoen for tilbakefall av kreft og dermed øke sykdomsoverlevelse. I Handlingsprogrammet er det ikke anbefalt adjuvant medikamentell behandling hos pasienter med melanom stadium IIB eller IIC.

Virkningsmekanisme

Nivolumab er et humant monoklonalt antistoff som binder seg til programmert celledød-1 (PD-1)-reseptor og blokkerer dens interaksjon med PD-L1 og PD-L2. PD-1-reseptoren er en negativ regulator av T-celleaktivitet som har vist seg å være involvert i kontrollen av T-celle-immunrespons. Bindingen av PD-1 til ligandene PD-L1 og PD-L2, som er uttrykt på antigenpresenterende celler, og som kan være uttrykt på tumorer eller andre celler i tumorens mikromiljø, medfører hemming av T-celleproliferasjon og cytokin-sekresjon. Nivolumab potenserer T-cellerespons, inkludert anti-tumorrespons, ved å blokkere binding av PD-1 til PD-L1 og PD-L2-ligander.

Tidligere godkjent indikasjon

Nivolumab er godkjent for behandling av en rekke ulike krefttyper (4). Som adjuvant behandling av melanom er nivolumab indisert som monoterapi hos voksne med melanom med involvering av lymfeknuter eller metastatisk sykdom som har gjennomgått fullstendig reseksjon.

Mulig indikasjon

Adjuvant behandling av voksne og barn etter fullstendig reseksjon av stadium IIB-C melanom (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
- ☒ Det er **ikke vurdert** 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 randomisert kontrollert klinisk studie.

Populasjon (n = antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter 12 år og eldre med fullstendig kirurgisk fjernet melanom i stadium IIB-IIC n = 790	Nivolumab 10 mg/ml i.v. hver 4. uke i inntil ett år	Placebo	Hovedutfallsmål: tilbakefallsfri overlevelse (RFS). Viktige sekundære utfallsmål: totaloverlevelse (OS); fjernmetastasefri overlevelse (DMFS); sikkerhet.	NCT04099251 CA20976K (CheckMate76K)	Estimeres avsluttet Juni 2027

3.2 Metodevurderinger og –varsel, nasjonalt og internasjonalt

Metodevurdering	Samme metode er allerede innført til behandling av lokalavansert og metastaserende malignt melanom (ID2014_036) og adjuvant behandling av voksne pasienter etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III og IV (ID2017_115). Metoden er også innført, vurdert eller bestilt til en rekke andre indikasjoner, se NyeMetoder
Metodevarsel	Det foreligger mist ett relevant metodevarsel nasjonalt (pembrolizumab; ID2022_137). Det foreligger minst ett relevant internasjonalt metodevarsel (5).

4. Referanser

1. U.S. Food and Drug Administration accepts Bristol Myers Squibb's supplemental biologics license application and European Medicines Agency validates application for Opdivo (nivolumab) News release. Bristol Myers Squibb. February 28, 2023. Accessed February 28, 2023. Tilgjengelig fra: <https://news.bms.com/news/>
2. Føflekkreft - malignt melanom: Norsk Helseinformatikk. [sist oppdatert: 26. april 2022]. Tilgjengelig fra: <https://nhi.no/sykdommer/hud/foflekker-pigmenterte-utslett/foflekkreft-malignt-melanom/>
3. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne melanomer. Oppdatert 2020. Tilgjengelig fra: <https://www.helsebiblioteket.no/innhold/nasjonal-faglig-retningslinje/maligne%20melanomer%E2%80%93handlingsprogram#diagnostisering-stadieinndeling>
4. Legemiddelverket. Produktomtale Opdivo. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_no.pdf
5. NIHR/Innovation observatory. Nivolumab adjuvant for treating for stage IIB/IIC resected melanoma. Tilgjengelig fra: <https://www.io.nihr.ac.uk/techbriefings/nivolumab-adjuvant-for-treating-for-stage-iib-iic-resected-melanoma/>
6. Årsrapport 2021 med resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for melanom. Oslo: Kreftregisteret, 2022.
7. Firmainnspill.

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
14.04.2023	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

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

Saksnummer 091-23 Oppsummering fra sekretariatet

ID2023_056 Leniolisib til behandling av aktivert fosfoinositid 3-kinase delta syndrom (APDS) (metodevarsel).

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Nytt virkestoff. Foreløpig ikke MT i Norge, EU eller USA. Under vurdering hos EMA og FDA. Tilkjent orphan drug designation.
- Legemiddelform: tablett.
- Leniolisib er en potent og selektiv hemmer av PI3K delta.
- Aktivert fosfoinositid 3-kinase delta syndrom (APDS) er en sjelden immunsykdom som skyldes genmutasjon. Pasienter med APDS har et dysfunksjonelt immunforsvar som fører til gjentatte luftveis- og øreinfeksjoner i tidlig barndom og til progressiv luftveisskade med bronkiektasi. Noen pasienter overlever til voksen alder, men de fleste har gjenstridige symptomer og livstruende lymfoproliferasjon.
- Forekomst i Europa er omtrent 1 per million. Usikkert hvor mange norske pasienter som er aktuelle for metoden.
- Identifisert en klinisk studie som er avsluttet.
- Legemiddelverket foreslår en forenklet metodevurdering.

Innspill – innspillene er vedlagt

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:

- Helse Midt Norge RHF: Ingen innspill.
- Helse Nord RHF: Ingen innspill.
- Helse Sør-Øst RHF: Ingen innspill.
- Helse Vest RHF: Ingen innspill.

Innspill fra fagmedisinsk forening (FMF):

- Ingen innspill.

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer vil bli påvirket.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 01.06.2023.

Metodevarsel for legemiddel

1. Status og oppsummering

Leniolisib til behandling av aktivert fosfoinositid 3-kinase delta syndrom (APDS)

1.1 Oppsummering*

Metoden omfatter et nytt virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos Det europeiske legemiddelkontoret (EMA) og US Food and Drug Administration (FDA) (1, 2). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (3).

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: L01
Virkestoffnavn: leniolisib
Handelsnavn: -
Legemiddelform: tablett
MT-søker/innehaver:
Pharming Technologies B.V
(1)

1.3 Metodetype

☒ Legemiddel
☐ Annet

1.4 Tag (merknad)

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

1.5 Finansieringsansvar

☒ Spesialisthelsetjenesten
☐ Folketrygd: blåresept
☐ Kommune
☐ Annet:

1.6 Fagområde

Immunologi

1.7 Bestillingsanbefaling

Metodevurderinger
☐ Fullstendig metodevurdering
☐ Hurtig metodevurdering (CUA)
☒ Forenklet vurdering
☐ Avvente bestilling
☐ Ingen metodevurdering
☐ Kan være egnet for FINOSE
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

Statens legemiddelverk er ansvarlig for å utarbeide metodevarsler. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Et metodevarsel er ingen vurdering av metoden. Alle metodevarsler publiseres av Folkehelseinstituttet i MedNytt, som er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. Metodevarsler som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres i tillegg på nyemetoder.no. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Legemiddelverkets nettsider](https://legemiddelverkets.nettsider).

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

*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).

Aktivert PI3K (fosfoinositid 3-kinase) delta syndrom (APDS) er en sjelden heterozygot autosomal dominant arvelig immun sykdom som skyldes en genmutasjon enten i PIK3CD eller PIK3R1, gener som koder for enzymer som er involvert i mangfoldige celleprosesser som vekst, deling, motilitet, overlevelse og membrantrafikkering (4). Pasienter med APDS har et dysfunksjonelt immunforsvar som fører til gjentatte luftveis- og øreinfeksjoner i tidlig barndom, og til progressiv luftveisskade med bronkiektasi. Følger av sykdommen kan være lymfadenopati, nodulær lymfoid hyperplasi, EBV- og CMV-viremi, EBV-relatert lymfom, progressiv lymfopeni og svekket antistoffrespons (5). Prognosen til pasienter med APDS avhenger av alvorlighetsgraden og forløp av lungesykdommen, samt forekomst av EBV-relatert lymfom (6). Noen pasienter overlever til voksen alder, men de fleste har gjenstridige symptomer og livstruende lymfoproliferasjon. Forekomsten i Europa er omtrent 1 per million (3). Det er usikkert hvor mange norske pasienter som vil være aktuelle for metoden.	
Dagens behandling Vedvarende PI3K signalering fører til økt aktivering av mTOR signalveier. Noen pasienter med APDS har derfor nytte av legemidler som blokkerer mTOR-reseptoren, som for eksempel sirolimus (rapamycin). Ellers utgjør immunglobulinerstatningsterapi, antimikrobiell profylakse, overvåking for CMV og EBV viremi, og bruk av anti-CMV legemidler og rituximab, bærebjelken i behandlingen av APDS. Stamcelletransplantasjon er en mulighet for pasienter som har livstruende lymfoproliferasjon og/eller infeksjoner. (5)	
Virkningsmekanisme	Leniolisib er en potent og selektiv hemmer av PI3K delta. Leniolisib førte til konsentrasjonsavhengig reduksjon av IgM og IgG sekresjon, men ikke IgA, fra B-celler i en <i>in vitro</i> modell (7). I dyremodeller viste leniolisib konsentrasjon- og tidsavhengig hemming av B-celleaktivering. Ved profylaktisk eller terapeutisk dosering hemmet leniolisib antigen-spesifikk antistoffproduksjon i en rottemodell for artritt (8).
Tidligere godkjent indikasjon	-
Mulig indikasjon	Behandling av aktivert fosfoinositid 3-kinase delta (APDS) (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 ☒ Det er ikke vurdert om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst én randomisert kontrollert klinisk studie

Populasjon (n = antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter mellom 12 og 75 år med APDS/PASLI assosiert PI3K-mutasjon og nodal og/eller ekstranodal lymfoproliferasjon i tillegg til andre kliniske manifestasjoner. N = 37	Del I: Leniolisib opptopping fra 10 til 70 mg to ganger daglig i 12 uker (N = 6) Del II: Leniolisib 70 mg to ganger daglig i 12 uker (N = 31)	Del I: ingen Del II: placebo	Del I: Sikkerhet, farmakokinetikk Del II: koprime endepunkter: Endring fra grunnlinjen i log10 SPD i indekslesjoner (lymfeknuter), endring i andel naive B-celler. Viktige sekundære endepunkter: HRQoL, WPAI-CIQ, PGA, PtGA, etc.	NCT02435173	Avsluttet Resultater foreligger

APDS: aktivert fosfoinositide 3-kinase delta syndrom; PASLI: p100 delta-aktiverende mutasjon forårsakende T-cellesenesescence, lymfadenopati og immunsvikt SPD: Sum og Product of Diameters; HRQoL: helse relatert livskvalitet; WPAI-CIQ: Work Productivity Activity Impairment questionnaire; PGA: Physician's Global Assessment; PtGA: Patient's Global Assessment.

3.2 Metodevurderinger og –varsel, nasjonalt og internasjonalt

Metodevurdering	- Den samme metoden er under vurdering i Storbritannia. (9)
Metodevarsel	- Ingen relevante identifisert.

4. Referanser

1. Committee for medicinal products for human use (CHMP) Draft agenda for the meeting on 23-26 January 2023. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-meeting-23-26-january-2023_en.pdf
2. Drugs.com: leniolisib. Pharming announces US FDA Acceptance for priority review of its New Drug Application for leniolisib MedNews. Lest 16.03.2023. Tilgjengelig fra: <https://www.drugs.com/search.php?searchterm=leniolisib>
3. EU/3/20/2339: Orphan designation for the treatment of activated phosphoinositide-3-kinase delta syndrome Tilgjengelig fra: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-20-2339>
4. Vanhaesebroeck B., Welham M.J., Kotani K. p110δ, a novel phosphoinositide 3-kinase in leukocytes. Proc Natl Acad Sci U S A. 1997;94(9):4330–4335
5. Notarangelo, LD. Combined immunodeficiencies. I *UpToDate*, Orange, JSO (Ed), UpToDate, Waltham, MA. Lest 16.03.2023. Tilgjengelig fra: https://www.uptodate.com/contents/combined-immunodeficiencies?search=Activated%20phosphoinositide%20kinase%20delta%20syndrome%20§ionRank=1&usage_type=default&anchor=H24580444&source=machineLearning&selectedTitle=1~150&display_rank=1#H24580444
6. Okano T, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for progressive combined immunodeficiency and lymphoproliferation in patients with activated phosphatidylinositol-3-OH kinase syndrome type 1. J Allergy Clin Immunol. 2019;143(1):266. Epub 2018 May 18.
7. J Exp Med. 2018 Aug 6;215(8):2073-2095. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30018075>
8. ACS Med Chem Lett. 2017 Aug 25;8(9):975-980. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28947947/>
9. NICE National Institute for Health and Care Excellence. Leniolisib for untreated activated phosphoinositide 3-kinase delta syndrome in people 12 years and older. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11046/documents>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
14.04.2023	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 092-23 Oppsummering fra sekretariatet

ID2023_057 Zilukoplan til behandling av generalisert myasthenia gravis hos voksne (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Nytt virkestoff.
- Har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos EMA.
- Metoden er tilkjent orphan drug designation.
- Legemiddelform: injeksjonsvæske
- Myasthenia gravis (MG) er en sjelden autoimmun sykdom. Ved myasthenia hindres (IgG autoantistoffer blokkerer acetylkolinreseptorer) impulsoverføring fra nerver til muskulatur. Dette fører til muskelsvakhet og lammelser.
- Zilukoplan består av en kort kjede med aminosyrer som hemmer et protein (C5-komplementprotein) som er involvert i ødeleggelsen av muskler ved MG. Zilukoplan kan redusere skaden av muskler og videre symptomer på sykdom.
- Pasientgrunnet: Sykdommen har en prevalens på 150 per 1 million, med årlig insidens på 10 per 1 million. Det er usikkert hvor mange som ikke oppnår tilstrekkelig effekt med dagens behandling, og derfor usikkert hvor mange norske pasienter som er aktuelle for metoden.
- Det er identifisert en randomisert og avsluttet fase III-studie som det foreligger resultater ifra og en åpen oppfølgingsstudie som er forventet ferdig i mai 2024.
- Det er gitt oppdrag om metodevurdering for tre andre legemidler til den samme indikasjonen; ID2017_020, ID2019_021 (ekulizumab), ID2022_036 (efgartigimod alfa) (ikke metodevurdert), ID2022_035 (ravulizumab). Ingen av de disse tre legemidlene er på nåværende tidspunkt metodevurdert eller innført.
- Legemiddelverket anbefaler en hurtig metodevurdering.

Innspill – innspillene er vedlagt

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:

- Helse Midt-Norge RHF: Ingen.
- Helse Nord RHF: Ingen.
- Helse Sør-Øst RHF: Ingen.
- Helse Vest RHF: Ingen.

Innspill fra fagmedisinsk forening (FMF):

- Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale retningslinjer/handlingsprogram påvirkes.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plasseres hos RHF-ene fra 01.06.2023.

Metodevarsel for legemiddel

1. Status og oppsummering

Zilukoplan til behandling av generalisert myasthenia gravis hos voksne

1.1 Oppsummering*

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

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: L04AA

Virkestoffnavn:
zilukoplan

Handelsnavn: -

Legemiddelform:
injeksjonsvæske

MT-søker/innehaver:
UCB Pharma Ltd (1)

1.3 Metodetype

- ☒ Legemiddel
☐ Annet

1.4 Tag (merknad)

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

1.5 Finansieringsansvar

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

1.6 Fagområde

Muskel-, skjelett- og bindevevssykdommer

1.7 Bestillingsanbefaling

Metodevurderinger

- ☐ Fullstendig metodevurdering
☒ Hurtig metodevurdering (CUA)
☐ Forenklet vurdering
☐ Avvente bestilling
☐ Ingen metodevurdering
☐ Kan være egnet for FINOSE

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

Statens legemiddelverk er ansvarlig for å utarbeide metodevarsler. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Et metodevarsel er ingen vurdering av metoden. Alle metodevarsler publiseres av Folkehelseinstituttet i MedNytt, som er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. Metodevarsler som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres i tillegg på nyemetoder.no. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Legemiddelverkets nettsider](https://legemiddelverkets.nettsider).

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Myasthenia gravis (MG) er en sjelden autoimmun sykdom. Ved impulsoverføring fra perifere nerver til muskulatur frigjøres acetylkolin som binder til acetylkolinreseptorer. Ved myasthenia blokkerer IgG autoantistoffer acetylkolinreseptorene og hindrer impulsoverføring. Dette fører til muskelsvakhet og lammelser i den angrepne muskulaturen. Det er ofte musklene involvert i tale- og svelgereflex og rundt øynene som tidligst blir påvirket. Ved generalisert myasthenia gravis er det økt tendens for muskelsvakhet i hele kroppen. Sykdommen kan bli livstruende hvis respirasjonsmusklene angripes (3, 4).

Hos 70-80 % av pasientene med MG blir det påvist antistoffer mot acetylkolinreseptor i serum.

*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).

Hos de fleste debuterer sykdommen etter fylte 50 år. I den eldre aldersgruppen er det noe flere menn enn kvinner, men hos dem med debut før 50 år er det klar overvekt av kvinner. Sykdommen kan også opptre hos barn. Sykdommen har en prevalens på 150 per 1 million, med årlig insidens på 10 per 1 million (4). Det er usikkert hvor mange som ikke oppnår tilstrekkelig effekt med dagens behandling, og derfor usikkert hvor mange norske pasienter som er aktuelle for metoden.

Dagens behandling

Det er ingen nasjonale retningslinjer for behandling av myasthenia gravis. Kolinesterase (vanligvis pyridostigmin) kan hindre nedbrytning av acetylkolin slik at muskelkraft bedres. Dette er kun forbigående effekt. For mer varig effekt gis det immunsuppressive midler, eks azatioprin, ciklosporin eller prednisolon. Disse vil senke produksjonen av antistoffer. Ved akutte og alvorlige tilfeller kan det gis plasmaferese eller intravenøs tilførsel av immunglobuliner. Dette gir kortvarig effekt på ca. 4 måneder. Kirurgisk behandling (tymektomi) kan også vurderes. (3, 4)

Virkningsmekanisme

Zilukoplan består av en kort kjede med aminosyrer som binder og hemmer C5-komplementprotein, som er en del av immunsystemet. Dette proteinet er involvert i ødeleggelsen av muskler ved MG, slik at zilukoplan kan redusere skaden av muskler og videre symptomer på sykdom.

Tidligere godkjent indikasjon

Ingen

Mulig indikasjon

Behandling av generalisert myasthenia gravis hos voksne (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
- ☒ Det er **ikke vurdert** 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
Voksne pasienter med MG som er anti-acetylkolin-reseptor positive N = 174	Zilukoplan 0,3 mg/kg s.c injeksjon daglig	placebo	Endring fra baseline til uke 12 i MG-ADL (myasthenia gravis-activities of Daily Living) totalskår	NCT04115293 RAISE Randomisert, dobbeltblind, fase III	Avsluttet Resultater
Pasienter som har fullført tidligere zilukoplan-studie N = 200	Zilukoplan 0,3 mg/kg s.c injeksjon daglig	Ingen	Bivirkninger fra baseline til 36 måneder Endring fra baseline til uke 12 i MG-ADL	NCT04225871 RAISE-XT Åpen oppfølgingsstudie	Forventet ferdig i mai 2024

3.2 Metodevurderinger og –varsel, nasjonalt og internasjonalt

Metodevurdering	- Andre metoder er vurdert/bestilt til vurdering for samme indikasjon: se NyeMetoder ID2017_020 , ID2019_021 (ekulizumab), ID2022_036 (efgartigimod alfa), ID2022_035 (ravulizumab)
Metodevarsel	- Det foreligger minst et relevant internasjonalt metodevarsel (5)

4. Referanser

- European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): 23-26 January 2023[lest]. Tilgjengelig fra: [Draft CHMP Agenda 23-26 January 2023 \(europa.eu\)](#)
- European Medicines Agency. EU/3/22/2650: Orphan designation for the treatment of myasthenia gravis[lest]. Tilgjengelig fra: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-22-2650>
- Johannessen T. Myasthenia gravis: Norsk Elektronisk Legehåndbok [oppdatert 20. september 2022; lest]. Tilgjengelig fra: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/nevrologi/tilstander-og-sykdommer/muskelskjelett/myasthenia-gravis>
- Nils Erik Gilhus EK, Sissel Løseth, Åse Mygland, Chantal Tallaksen. Myasthenia gravis – diagnostikk og behandling. Tidsskriftet - Den Norske Legeforening 2016;136:1089-94.
- NIHR: Innovation Observatory. Zilucoplan for treating generalised myasthenia gravis [lest]. Tilgjengelig fra: https://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/2022/01/20625-TSID_10634-Zilucoplan-for-Myasthenia-gravis-MG-v1.0-Sept2021-NON-CONF.pdf

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
14.04.2023	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 093-23 Oppsummering fra sekretariatet

ID2023_058 Lebrikizumab til behandling av moderat til alvorlig atopisk dermatitt hos voksne og ungdom over 12 år (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Nytt virkestoff.
- Har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos EMA.
- Legemiddelform: injeksjonsvæske
- Atopisk dermatitt (atopisk eksem) er en hudsykdom med tørr og kløende hud. Det er en vanlig hudsykdom, hvor hovedsakelig barn under 5 år rammes. Hos en del av pasientene vedvarer sykdommen inn i voksenlivet og 10 % av den voksne befolkningen har atopisk dermatitt.
- Lebrikizumab er en interleukinhemmer som hemmer effekter av IL-13 som er antatt å fremme patofysiologien til atopisk dermatitt.
- Fuktighetsbehandling med kremer er en viktig del av grunnbehandlingen for å forebygge tørr hud ved dermatitt. I tillegg til dette brukes det lokal behandling med kortison. Dersom fuktighets- og kortisonkremer ikke har tilstrekkelig effekt kan kremer med pimekrolimus eller takrolimus prøves for å dempe immunresponsen i utslettet. Ved alvorlig dermatitt kan det gis behandling med UV-lys og immunsupprimerende tablettbehandling.
- Pasientgrunnlaget: De fleste får tilstrekkelig lindring ved lokal behandling, slik at det er usikkert hvor mange pasienter i Norge som har alvorlig nok sykdom til å være aktuelle for metoden. Rundt 20 % av pasienter med atopisk dermatitt har trolig alvorlig sykdom.
- Det er identifisert to avsluttede fase III-studier mot placebo som det foreligger resultater ifra.
- Det er gitt oppdrag om metodevurdering i Nye metoder til andre legemidler til den samme indikasjonen, se: ID2020_007 (baricitinib), dupilumab (ID2017_055, ID2018_113, ID2019_082), abrocitinib (ID2021_053) og upadacitinib (ID2021_085). De systemiske behandlingene dupilumab (Dupixent), baricitinib (Olmiant), abrocitinib (Cibinqo) og upadacitinib (Rinvoq) er innført til behandling av alvorlig atopisk dermatitt
- Legemiddelverket anbefaler en forenklet metodevurdering.

Innspill – innspillene er vedlagt

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:

- Helse Midt-Norge RHF: Ingen.
- Helse Nord RHF: Ingen.
- Helse Sør-Øst RHF: 1 innspill.
- Helse Vest RHF: Ingen..

Innspill fra fagmedisinsk forening (FMF):

- Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale retningslinjer/handlingsprogram påvirkes.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plasseres hos RHF-ene.

Metodevarsel for legemiddel

1. Status og oppsummering

Lebrikizumab til behandling av moderat til alvorlig atopisk dermatitt hos voksne og ungdom over 12 år

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) (1,10).

1.2 Kort om metoden	1.3 Metodetype	1.5 Finansieringsansvar	1.6 Fagområde
ATC-kode: L04AC Virkestoffnavn: lebrikizumab Handelsnavn: - Legemiddelform: injeksjonsvæske MT-søker/innehaver: Almirall (2)	☒ Legemiddel ☐ Annet 1.4 Tag (merknad) ☐ Vaksine ☐ Avansert terapi (gen-/celleterapi) ☐ Medisinsk stråling ☐ Krever tilhørende diagnostikk eller medisinsk utstyr ☐ Annet:	☒ Spesialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd: blåresept ☐ Kommune ☐ Annet:	Hudsykdommer
1.7 Bestillingsanbefaling	1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering		
Metodevurderinger ☐ Fullstendig metodevurdering ☐ Hurtig metodevurdering (CUA) ☒ Forenklet vurdering ☐ Avvente bestilling ☐ Ingen metodevurdering ☐ Kan være egnet for FINOSE Kommentar:	☒ Klinisk effekt relativ til komparator ☒ Sikkerhet relativ til komparator ☒ Kostnader / Ressursbruk ☐ Kostnadseffektivitet ☐ Juridiske konsekvenser ☐ Ethiske vurderinger ☐ Organisatoriske konsekvenser ☐ Annet		

Statens legemiddelverk er ansvarlig for å utarbeide metodevarsler. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Et metodevarsel er ingen vurdering av metoden. Alle metodevarsler publiseres av Folkehelseinstituttet i MedNytt, som er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. Metodevarsler som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres i tillegg på nyemetoder.no. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Legemiddelverkets nettsider](https://legemiddelverkets.nettsider).

*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

Atopisk dermatitt (atopisk eksem) er en hudsykdom med tørr og kløende hud. Det oppstår gjerne rødt utslett med hevelse og det kan også oppstå væskende blemmer. Ved mye kløe kan utslettet forverre seg til sår og betennelse i huden. Hvor alvorlig utslettet er kan variere veldig fra person til person, og det kan være på huden hele tiden eller det kan komme og gå. Både arv og miljø påvirker ved utvikling av atopisk dermatitt (3).

Atopisk dermatitt er en vanlig hudsykdom, hvor hovedsakelig barn under 5 år rammes. Hos en del av pasientene vedvarer sykdommen inn i voksenlivet og 10 % av den voksne befolkningen har atopisk dermatitt (3). De fleste av disse får tilstrekkelig lindring ved lokal behandling, slik at det er usikkert hvor mange norske pasienter som har alvorlig nok sykdom og som vil være aktuelle for metoden. Rundt 20 % av pasienter med atopisk dermatitt har trolig alvorlig sykdom (4).

Dagens behandling

Fuktighetsbehandling med kremer, salver og/eller badeoljer er viktig del av grunnbehandlingen for å forebygge tørr hud ved dermatitt. I tillegg til dette brukes det lokal behandling med kortisonkremer for å behandle utslett, redusere kløe og betennelse. Det finnes kortisonkremer i ulike styrker ut ifra hvor alvorlig utslettene er, hvor man ønsker å bruke den svakeste kortisonkremen som virker (5).

Dersom fuktighetskremer og kortisonkremer ikke har tilstrekkelig effekt kan man prøve kremer med pimekrolimus eller takrolimus, som vil dempe immunrespons i utslettet.

Ved alvorlig dermatitt kan man også få behandling med UV-lys og annen immunsupprimerende tablettbehandling. De systemiske behandlingene dupilumab (Dupixent), baricitinib (Olumiant), abrocitinib (Cibinqo), upadacitinib (Rinvoq) er innført til behandling av alvorlig atopisk dermatitt (6-9).

Virkningsmekanisme	Interleukinhemmer. Monoklonalt antistoff som binder til interleukin 13 (IL-13) og hemmer dermed effekter av IL-13 som er antatt å fremme patofysiologien til atopisk dermatitt.
Tidligere godkjent indikasjon	-
Mulig indikasjon	Behandling av moderat til alvorlig atopisk dermatitt hos pasienter over 12 år som er aktuelle for systemisk behandling (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 ☒ Det er ikke vurdert 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 over 12 år (og ≥ 40 kg) med kronisk atopisk dermatitt N=424	Lebrikizumab 250 mg annenhver uke (Q2W) eller Lebrikizumab 250 mg hver 4. uke (Q4W)	Placebo	IGA (Investigator Global Assessment) scoringsverktøy for atopisk dermatitt: prosentvis andel pasienter med score på 0 eller 1 og en reduksjon på ≥ 2 poeng fra baseline til uke 16 EASI-75 (Eczema Area and Severity Index): prosentvis andel med mer enn 75 % reduksjon fra baseline til uke 16	NCT04146363 ADvocate1 Fase III Randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie	Avsluttet. Resultater foreligger.
Pasienter over 12 år (og ≥ 40 kg) med kronisk atopisk dermatitt N=445	Lebrikizumab 250 mg annenhver uke (Q2W) eller Lebrikizumab 250 mg hver 4. uke (Q4W)	Placebo	IGA scoringsverktøy for atopisk dermatitt: prosentvis andel pasienter med score på 0 eller 1 og en reduksjon på ≥ 2 poeng fra baseline til uke 16 EASI-75: prosentvis andel med mer enn 75 % reduksjon fra baseline til uke 16	NCT04178967 ADvocate2 Fase III Randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie	Avsluttet. Resultater foreligger.

3.2 Metodevurderinger og –varsel, nasjonalt og internasjonalt

Metodevurdering	- Andre metoder er vurdert for samme indikasjon: se NyeMetoder ID2020_007 (baricitinib), dupilumab (ID2017_055 , ID2018_113 , ID2019_082), abrocitinib (ID2021_053) og upadacitinib (ID2021_085).
Metodevarsel	- Det foreligger minst et relevant internasjonalt metodevarsel (2).

4. Referanser

1. European Medicines Agency. Medicines for human use under evaluation 2023 [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/medicines-human-use-under-evaluation>.
2. Observatory N-I. Lebrikizumab for moderate to severe atopic dermatitis 2021 [Available from: <https://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/2022/01/10872-Lebrikizumab-for-Atopic-Dermatitis-V1.0-OCT2021-NONCONF.pdf>.
3. Norsk Helseinformatikk. Årsaker til atopisk eksem 2023 [Available from: <https://nhi.no/sykdommer/allergi/atopisk-eksem-barneeksem/atopisk-eksem-arsaker/>.
4. Lisa A. Beck MD, Diamant Thaçi, M.D., Jennifer D. Hamilton, Ph.D., Neil M. Graham MD, Thomas Bieber, M.D., Ph.D., M.D.R.A., Ross Rocklin, M.D., Jeffrey E. Ming MD, Ph.D., Haobo Ren, Ph.D., Richard Kao, Dr.P.H., Eric Simpson MD, Marius Ardeleanu, M.D., Steven P. Weinstein, M.D., Ph.D., Gianluca Pirozzi MD, Ph.D., Emma Guttman-Yassky, M.D., Ph.D., Mayte Suárez-Fariñas PD, Melissa D. Hager, M.A., Neil Stahl, Ph.D., et al. Dupilumab Treatment in Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: The new england journal of medicine; 2014 [Available from: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1314768>.
5. Helsebiblioteket. Atopisk eksem 2022 [Available from: <https://www.helsebiblioteket.no/innhold/artikler/pasientinformasjon/atopisk-eksem>.
6. Nye Metoder. Dupilumab (Dupixent) 2020 [Available from: <https://nyemetoder.no/metoder/dupilumab-dupixent>.
7. Nye Metoder. Dupilumab (Dupixent)- Indikasjon III 2020 [Available from: <https://nyemetoder.no/metoder/dupilumab-dupixent-indikasjon-iii>.
8. Nye Metoder. Abrocitinib (Cibinqo) 2022 [Available from: <https://nyemetoder.no/metoder/abrocitinib-cibinqo>.
9. Nye Metoder. Upadacitinib (Rinvoq) - Indikasjon IV 2022 [Available from: <https://nyemetoder.no/metoder/upadacitinib-rinvoq-indikasjon-iv>.
10. European Medicines Agency. Committee for medicinal products for human use (CHMP) Draft agenda for the meeting on 20-23 February 2023 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-meeting-20-23-february-2023_en.pdf

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
17.03.2023	Laget metodevarsel*
13.04.2023	Publisert 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.

Metodevarsel: ID2023_058_ Lebrikizumab til behandling av moderat til alvorlig atopisk dermatitt hos voksne og ungdom over 12 år	
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.	Lokalbehandling: Lokale steroider/calcinevrinhemmere. Lysbehandling Med nbUVB, evt UVA Systemisk terapi: Jak hemmer og dupilumab. Metotreksat. Sandimmun i kortere perioder. Komparator: dupilumab og godkjente Jak-hemmere for atopisk dermatitt(AD)
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	Ja, det er behov for metoden Metoden vil komme i tillegg til andre behandlinger IL 4/13 hemming er både effektiv og synes å være trygg. JAK hemmere er under spesiell overvåkning. Metoden vil kunne ha en sentral rolle i håndteringen av alvorlig syke AD pasienter
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Gjelder pasienter aktuelle for biologisk behandling/JAK hemmere beskrevet i Anbefalingene utgitt av NFDV https://www.legeforeningen.no/foreningsledd/fagmed/norsk-forening-for-dermatologi-og-venerologi/aktuelt/2023/veiledende-anbefalinger-atopisk-eksem/
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)
Oslo universitetssykehus	Avd for revmatologi, hud og infeksjonssykdommer	Seksjonsleder Jan Cezary Sitek

Saksnummer: 094-23

Notat til Bestillerforum

Til:	Bestillerforum
Fra:	Statens legemiddelverk
Dato:	12.05.2023

Hva saken omhandler i korte trekk

ID2017_101 emtricitabin/tenofoviridisoprosilfumarat som pre-eksposisjonell profylakse (PrEP) mot hiv-infeksjon.

Bakgrunn for saken

Legemiddelverket viser til følgende beslutning i Bestillerforum RHF (23.10.2017):

Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for emtricitabin/tenofoviridisoprosilfumarat (Truvada) som pre-eksposisjonell profylakse (PrEP) mot HIV-infeksjon.

Leverandør har ikke levert dokumentasjon til metodevurdering for dette oppdraget.

Emtricitabin/tenofovir (Truvada) fikk markedsføringstillatelse (MT) i EMA i 2016 til PrEP i kombinasjon med praktisering av sikker sex for å redusere risikoen for seksuelt overført hiv-1-smitte hos voksne og ungdom med høy risiko.

PrEP med emtricitabin/tenofovir ble dekket på blå resept (§ 4 Legemidler ved smittsomme sykdommer) før finansieringsansvaret ble overført til helseforetakene fra 01-01-2018.

Emtricitabin/tenofovir har ikke vært metodevurdert tidligere.

Nå er det generisk konkurranse for emtricitabin/tenofovir, og legemiddelkostnaden er betydelig redusert. RHF'ene har etter anbudskonkurranse avtaler for emtricitabine/tenofovir disoproxil som dekker PrEP. Gjeldende avtalepris tilsvarer en årlig kostnad per pasient på XXXXX NOK (RHF-AUP inkl. mva.) ved dosering én tablett én gang daglig. PrEP kan brukes enten daglig eller ved behov, og for pasienter som tar PrEP ved behov vil årlig kostnad være lavere enn dette.

Om lag 2 000 pasienter bruker PrEP i Norge.

Anbefaling til Bestillerforum

PrEP med emtricitabin/tenofovir er etablert praksis over en lengre periode, effekten er dokumentert og kostnaden er lav. Legemiddelverket anbefaler at oppdraget gitt Legemiddelverket i ID2017_101, kvitteres ut med dette notatet.

Saksnummer: 095-23

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder og Statens legemiddelverk
Dato:	11.05.2023

Presisering av navn på metoder og oppdrag fra Bestillerforum: ID2021_131, ID2022_020, ID2022_043. 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:

ID2021_131 Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med kjemoterapi som neoadjuvant behandling, etterfulgt som monoterapi som adjuvant behandling etter kirurgi til behandling hos voksne med lokalavansert eller tidlig stadium trippel-negativ brystkreft med høy risiko for tilbakefall.

Beslutning i Bestillerforum for nye metoder 22.11.2021

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med kjemoterapi som neoadjuvant behandling, etterfulgt som monoterapi som adjuvant behandling etter operasjon hos voksne med lokalavansert, inflammatorisk eller tidlig trippel-negativ brystkreft med høy risiko for tilbakefall. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Dette ble den 10.05.2023 oppdatert til:

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med kjemoterapi som neoadjuvant behandling, etterfulgt som monoterapi som adjuvant behandling etter kirurgi til behandling hos voksne med lokalavansert eller tidlig stadium trippel-negativ brystkreft med høy risiko for tilbakefall. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

ID2022_020 Axicabtagene ciloleucel (Yescarta) til behandling av voksne pasienter med diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) og høygradig B-cellelymfom (HGBL) som får tilbakefall innen 12 måneder etter fullføring av, eller som er refraktære overfor, førstelinje kjemoimmunterapi.

Beslutning i Bestillerforum for nye metoder 14.12.2022

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for axicabtagene ciloleucel (Yescarta) til behandling av voksne med residivert eller refraktært diffust storcellet B-cellelymfom og høygradig B-cellelymfom. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

NYE METODER

Dette ble den 11.05.2023 oppdatert til:

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for axicabtagene ciloleucel (Yescarta) til behandling av voksne pasienter med diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) og høygradig B-cellelymfom (HGBL) som får tilbakefall innen 12 måneder etter fullføring av, eller som er refraktære overfor, førstelinje kjemoimmunterapi. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

ID2022_043 Tezspire er indisert som tillegg til vedlikeholdsbehandling hos voksne og ungdom i alderen 12 år og eldre med alvorlig astma som er utilstrekkelig kontrollert til tross for høye doser inhalasjonskortikosteroider i tillegg til et annet legemiddel for vedlikeholdsbehandling.

Beslutning i Bestillerforum for nye metoder 21.03.2022

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

Dette ble den 11.05.2023 oppdatert til:

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for tezepelumab som tillegg til vedlikeholdsbehandling ved alvorlig astma hos voksne og ungdom i alderen 12 år og eldre som er utilstrekkelig kontrollert til tross for høye doser inhalasjonskortikosteroider i tillegg til et annet legemiddel for vedlikeholdsbehandling. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS. Statens legemiddelverk kommer tilbake til Bestillerforum for nye metoder dersom det blir aktuelt å oppdatere oppdraget basert på dokumentasjonsgrunnlaget.

Saksnummer: 096-23

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder
Dato:	10.05.2023

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: 097-23

Eventuelt