

Innkalling til møte i Bestillerforum for nye metoder

- Sted:** Fysisk møte på Gardermoen (med mulighet for deltagelse på video)
- Tidspunkt:** Mandag 20. juni kl. 14:00 -15:45
- Deltakere:** Helse Midt-Norge RHF v/Leder i Bestillerforum, Konstituert fagdirektør Henrik Sandbu
Helse Sør-Øst RHF v/ Fagdirektør Jan Frich
Helse Vest RHF v/Fagdirektør Baard-Christian Schem
Helse Nord RHF v/ Fagdirektør Geir Tollåli
Helsedirektoratet v/ Seniorrådgiver Ingvild Grendstad
Helsedirektoratet v/ Seniorrådgiver Hege Wang
Folkehelseinstituttet v/ Avdelingsdirektør Martin Lerner
Folkehelseinstituttet v/ Fungerende fagdirektør Kjetil G. Brurberg
Statens legemiddelverk v/ Seniorrådgiver Camilla Hjelm
Statens legemiddelverk v/ Seniorrådgiver Hilde Røshol
Statens legemiddelverk v/ Seniorrådgiver Kirsti Hjelme
Direktoratet for strålevern og atomsikkerhet v/ Fagdirektør Eva Friberg
Sykehusinnkjøp HF, v/ Avdelingsleder Runar Skarsvåg
Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler v/ Fagsjef Asbjørn Mack
Helse Sør-Øst RHF, v/ Prosjektdirektør Ole Tjomsland
Helse Vest RHF v/ Rådgiver Marianne Saugestad
Helse Nord RHF v/ Rådgiver Hanne Husom Haukland
Helse Midt-Norge RHF v/ Seniorrådgiver Gunn Fredriksen
Brukerrepresentant Øystein Kydland
Brukerrepresentant Henrik Aasved
- Kopi:** Ragnhild Woll, fagdirektørsekretariatet, Helse Sør Øst RHF
Barbra Schjoldager Frisvold, Sekretariatet Nye metoder
Ellen Nilsen, Sekretariatet Nye metoder
Helene Örthagen, Sekretariatet Nye metoder
Karianne Mollan Tvedt, Sekretariatet Nye metoder
Michael Vester, Sekretariatet Nye metoder

Agenda:

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

Saksnummer	Sakstittel	Type sak
Styringsgruppemøte Verktøystøtte for Nye metoder Møte: 14:00-14:20		
Møte: kl 14:00-14:20	Styringsgruppemøte på Teams.	
Egen innkalling fra prosjektleder.	Se mail/innkalling fra prosjektleder Anne-Britt.	For dem i Bestillerforum det gjelder
Bestillerforum for nye metoder Møte: 14:20-15:45		
Møtestart kl 14:20 Sak 108-22	Protokoll fra møte 23. mai 2022.	Til godkjenning.

NYE METODER

Sak 109-22	Forslag: ID2022_064 Alglukosidase alfa (Myozyme) som langsiktig enzymerstatningsterapi, hos voksne og pediatriske pasienter i alle aldre, med en bekreftet diagnose på Pompes sykdom (syre-alfaglukosidasemangel).	<i>Til drøfting.</i>
Sak 110-22	Metodevarsel: ID2022_074 Cipaglukosidase alfa i kombinasjon med miglustat til behandling av Pompes sykdom (syre-alfaglukosidasemangel).	<i>Til drøfting.</i>
Sak 111-22	Metodevarsel: ID2022_066 Zanubrutinib (Brukinsa) til behandling av kronisk lymfatisk leukemi eller småcellet lymfocytært lymfom.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 112-22	Metodevarsel: ID2022_067 Ibrutinib (Imbruvica) og venetoklaks (Venclyxto) i kombinasjon til behandling av tidligere ubehandlede voksne med kronisk lymfatisk leukemi.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 113-22	Metodevarsel: ID2022_068 Fenfluramin (Fintepla) til behandling av anfall assosiert med Lennox-Gastaut syndrom som tilleggsbehandling til andre antiepileptika hos pasienter 2 år og eldre.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 114-22	Metodevarsel: ID2022_069 Vadadustat til behandling av anemi hos voksne med kronisk nyresvikt (CKD).	<i>Til drøfting.</i>
Sak 115-22	Metodevarsel: ID2022_070 Cemiplimab (Libtayo) i kombinasjon med platinumbasert kjemoterapi til førstelinjebehandling av voksne med ikke-småcellet lungekreft (NSCLC), uten EGFR-, ALK- eller ROS1-avvik, som har: - lokalavansert NSCLC som ikke er aktuelle for definitiv kjemoradioterapi, eller - metastatisk NSCLC.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 116-22	Metodevarsel: ID2022_071 Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med platinumbasert kjemoterapi til neoadjuvant behandling av voksne med resektabel stadium	<i>Til drøfting.</i>

NYE METODER

	IB-IIIa ikke-småcellet lungekreft (NSCLC).	
Sak 117-22	Metodevarsel: ID2022_072 Infigratinib til behandling av voksne med tidligere behandlet ikke-resektabel lokalavansert eller metastatisk kolangiokarsinom (gallegangskreft).	<i>Til drøfting.</i>
Sak 118-22	Metodevarsel: ID2022_073 Darolutamid (Nubeqa) i kombinasjon med docetaxel til behandling av metastatisk hormonsensitiv prostatakreft (mHSPC).	<i>Til drøfting.</i>
Sak 119-22	Metodevarsel: ID2022_075 Etranacogene dezaparvovec til behandling av alvorlig hemofili B.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 120-22	Oppdrag: ID2019_132 Bupivakaine/meloksikam (Zynrelef) til lokal behandling av postoperativ smerte. Forslag om avbestilling fra Sykehusinnkjøp HF.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 121-22	Oppdrag: ID2021_138 Abirateron (Zytiga) i kombinasjonsbehandling med docetaxel hos pasienter med nydiagnostisert de novo metastatisk cancer prostata. Forslag om presisering av oppdrag. Notat fra SLV.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 122-22	Oppdrag: ID2021_034 Atezolizumab (Tecentriq) som monoterapi til behandling av voksne med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom om ikke anses som egnet for cisplatin og hvor tumor har et PD-L1-uttrykk $\geq 5\%$. Forslag om endring av oppdrag. Notat fra Statens legemiddelverk. Utsatt i tidligere møte. (Tidligere sak 068-22.)	<i>Til drøfting.</i>
Sak 123-22	Metode og oppdrag: ID2020_109 Bevacizumab til behandling av voksne pasienter med neovaskulær makuladegenerasjon assosiert med aldring og diabetes.	<i>Til drøfting.</i>

NYE METODER

	MT avslått. Notat fra sekretariatet.	
Sak 124-22	Metode og oppdrag: ID2021_068 Aducanumab til behandling av Alzheimers sykdom. MT trukket. Notat fra sekretariatet.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 125-22	Oppdrag ID2020_037 og ID2021_086. Forslag om endring av løp. Notat fra Statens legemiddelverk.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 126-22	Oppdrag til Statens legemiddelverk – saker som ikke er fordelt. Notat fra Statens legemiddelverk.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 127-22	Metode: ID2019_116 Esketamin (Spravato) ved behandling av behandlingsresistent depresjon. Referatsak fra interregionalt fagdirektørmøte 23. mai 2022	<i>Til orientering.</i>
Sak 128-22	Metode og oppdrag: ID2021_124 Natalizumab (Tysabri) til behandling av relapserende remitterende multippel sklerose (RRMS). Formulering til subkutan injeksjon. - Revurdering. Vurdering av dokumentasjon. Notat fra Folkehelseinstituttet.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 129-22	Oppfølging av oppdrag fra HOD etter Evalueringen.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 130-22	Eventuelt	

Bestillerforum for nye metoder

23.05.2022 - Møteprotokoll

man 23 mai 2022, 14:45 - 16:15

Digitalt

Deltakere

Henrik Andreas Sandbu, Baard-Christian Schem, Geir Tollåli, Jan Frich, Ingvild Grendstad, Asbjørn Mack, Hilde Røshol, Camilla Hjelm, Kirsti Hjelme, Martin Lerner, Kjetil Brurberg, Ingrid Espe Heikkilä, Gunn Fredriksen, Hanne Husom Haukland, Marianne Saugestad, Ole Tjomsland, Øystein Kydland, Henrik Aasved, Gloria Traina, Michael Vester, Helene Orthagen, Karianne Mollan Tvedt, Ellen Nilsen, Barbra Schjoldager Frisvold, Atle Fretheim (sak 102-22)

Møteprotokoll

Sak 089-22 Protokoll fra møte 25. april 2022. Til godkjenning.

Beslutning

Protokoll fra møtet 25.04.2021 ble godkjent. Protokollen er publisert.

Sak 090-22 Forslag: ID2022_056 Mycapssa (oktreotid) i kapselformulering til behandling av akromegali.

Beslutning

Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS for oktreotid (Mycapssa) i kapselformulering til behandling av akromegali.

Sak 091-22 Forslag: ID2022_057 Hydroksykarbamid (Siklos) til forebygging av tilbakevendende smertefulle vasookklusive kriser, inkludert akutte brystlidelser hos voksne, ungdom og barn > 2 år som lider av symptomatisk sigdcellesykdom. Til drøfting.

Beslutning

Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS for hydroksykarbamid (Siklos) til forebygging av tilbakevendende smertefulle vasookklusive kriser, inkludert akutte brystlidelser hos voksne, ungdom og barn eldre enn 2 år som lider av symptomatisk sigdcellesykdom.

Sak 092-22 Forslag: ID2022_058 Robotassistert intrakorporal kolonanastomose med transrektal kolonreseksjon. Til drøfting.

Bestillerforum for nye metoder vurderer at det ikke er tilstrekkelig dokumentasjon for å gi oppdrag om en metodevurdering av metoden.

Det henvises for øvrig til sak 051-22 (ID2022_029) hvor Bestillerforum for nye metoder ikke ga oppdrag om en nasjonal metodevurdering av robotassistert lyskebrokkirurgi men ba Folkehelseinstituttet og Sykehusinnkjøp HF samarbeide om å utarbeide et notat som skisserer forslag til tilnærminger.

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder gir ikke oppdrag om en nasjonal metodevurdering for robotassistert intrakorporal kolonanastomose med transrektal kolonreseksjon.

Sak 093-22 Metodevarsel: ID2022_059 Bardoksolonmetyl til behandling av kronisk nyresykdom ved Alports syndrom. Til drøfting.

Beslutning

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for bardoksolonmetyl til behandling av kronisk nyresykdom ved Alports syndrom. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp

Sak 094-22 Metodevarsel: ID2022_060 Maraliksibat til behandling av kolestatisk leversykdom hos personer fra 1 år med Alagilles syndrom Til drøfting.

Beslutning

En forenklet metodevurdering med en vurdering av effekt og sikkerhet (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for maraliksibat til behandling av kolestatisk leversykdom hos personer fra 1 år med Alagilles syndrom. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS

Sak 095-22 Metodevarsel: ID2022_061 Olaparib (Lynparza) og abirateron (Zytiga) i kombinasjon med prednison eller prednisolon til behandling av metastatisk kastrasjonsresistent prostatakreft (mCRPC) hos voksne. Til drøfting.

Beslutning

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for olaparib (Lynparza) og abirateron (Zytiga) i kombinasjon med prednison eller prednisolon til behandling av metastatisk kastrasjonsresistent prostatakreft (mCRPC) hos voksne. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 096-22 Metodevarsel: ID2022_062 Pralsetinib (Gavreto) til behandling av lokalavansert eller metastatisk RET-mutert medullær skjoldbruskkjertelkreft (MTC) eller RET-fusjonspos skjoldbruskkjertelkreft hos pas over 12 år (...). Til drøfting.

Beslutning

En forenklet metodevurdering med en vurdering av effekt og sikkerhet (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for pralsetinib (Gavreto) til behandling av lokalavansert eller metastatisk RET-mutert medullær skjoldbruskkjertelkreft (MTC) eller RET-fusjonspositiv skjoldbruskkjertelkreft hos pasienter over 12 år som har behov for systemisk behandling etter tyrosinkinasehemmer og som ikke tidligere er behandlet med en RET-hemmer. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 097-22 Oppdrag: ID2021_140 Fedratinib (Inrebic) til beh av primær myelofibrose (MF), post polycytemia vera MF eller post essensiell trombocytose MF for JAKhemmer naive pas. Forslag fra Statens legemiddelverk om endring av oppdrag. Til drøfting.

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder endrer oppdrag ID2021_140 til: En forenklet vurdering (løp A) med oppsummering av effekt og sikkerhet gjennomføres ved Statens legemiddelverk for fedratinib (Inrebic) til behandling av primær myelofibrose (MF), post polycytemia vera MF eller post essensiell trombocytose MF for JAK-hemmer naive pasienter. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 098-22 Oppdrag: ID2021_022 Dabrafenib (Tafinlar) / trametinib (Mekinist) Behandling av inoperabel lokalavansert eller fjernmetastatisk BRAF-mutert anaplastisk thyroideakarsinom. Orientering om status fra Statens legemiddelverk Til drøfting.

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder presiserer oppdraget ID2021_022 til:

En forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt og sikkerhet (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for dabrafenib (Tafinlar) og trametinib (Mekinist) til behandling av inoperabel lokalavansert eller fjernmetastatisk BRAF-mutert anaplastisk thyroideakarsinom. Statens legemiddelverk baserer metodevurderingen på de kliniske studiene som forslagsstiller har henvist til. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 099-22 Oppdrag: ID2022_025 Maribavir til behandling av refraktær infeksjon med cytomegalovirus etter transplantasjon. Innspill fra firma om behov for endring av løp. Til drøfting.

Firma opplyste i formøte med Statens legemiddelverk i mai 2022 at de har utarbeidet en kostnad-nytte analyse og at de ønsker å inkludere denne i dokumentasjonspakken. Bestillerforum for nye metoder åpner for dette, og ber Statens legemiddelverk om å gjennomføre en metodevurdering på hensiktsmessig nivå basert på innsendt dokumentasjon.

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder opprettholder oppdraget ID2022_025.

Sak 100-22 Oppdrag: ID2021_045 Vosoritide til behandling av akondroplasi. Innspill fra firma om behov for endring av løp og innspill fra Norsk interesseforening for kortvokste (NiK). Ble utsatt i forrige møte. Tidligere sak 083-22 Til drøfting.

Firma ga innspill til Bestillerforum for nye metoder før oppdraget ble gitt 22.03.2021, og det har ikke kommet nye opplysninger siden dette. En kostnad-nytteanalyse (løp C) vil best kunne belyse nytten av vosoritide, sammenlignet med ingen behandling, på utfallsmålene livskvalitet og komplikasjoner i et livstidsperspektiv. Dette har både Norsk interesseforening for kortvokste og firma poengtert er viktig i sine innspill. Statens legemiddelverk venter på å motta dokumentasjon fra firma slik at metodevurderingen kan starte.

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder opprettholder oppdraget ID2021_045.

Sak 101-22 Metode: ID2018_093 Lanadelumab (Takhzyro) til behandling av arvet angioødem. Innspill fra firma. Til drøfting.

Beslutningsforum for nye metoder besluttet 25.10.2021 ikke å innføre metoden (sak 139-2021).

Firmaet har ikke levert ny dokumentasjon eller ny pris, men foreslår vilkår for oppstart. Det foreligger imidlertid ikke dokumentasjon som understøtter de foreslåtte vilkårene.

Det finnes flere alternativer til den samme indikasjonen.

Beslutning

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

Sak 102-22 Oppdrag ID2019_072 Benmargskreft - fullstendig metodevurdering. Orientering fra Folkehelseinstituttet. Til orientering.

Folkehelseinstituttet orienterte om status for arbeidet med den fullstendige metodevurderingen om legemidler til behandling ved relapserende, remitterende myelomatose (RRMM) (ID2019_072)

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder tar status fra Folkehelseinstituttet til orientering.

Sak 103-22 Metode og oppdrag: ID2021_025 Elivaldogene autotemcel til behandling av ABCD1-mutasjon og cerebral adrenoleukodystrofi. MT trukket. Notat fra sekretariatet Til drøfting.

Beslutning

Oppdraget avbestilles da søknaden om markedsføringstillatelse for indikasjonen er trukket av firma.

Sak 104-22 Presisering av navn på metoder og oppdrag fra Bestillerforum: ID2019_104, ID2020_108, ID2020_107. Notat fra Sekretariatet for Nye metoder og Statens legemiddelverk. Til orientering.

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder tar saken til orientering.

Sak 105-22 Legemidler til behandling av covid-19. Status EMA godkjenning. Til orientering/drøfting.

Sekretariatet for nye metoder har opprettet et dokument med en liste som viser status over utvikling, utprøving og godkjenning av markedsføringstillatelse for legemidler til behandling av covid-19 i spesialisthelsetjenesten.

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder tar saken til orientering og ser ikke behov for metodevurdering av noen av legemidlene på listen.

Sak 106-22 Oppfølging av oppdrag fra HOD etter Evalueringen. Til drøfting.

Helse- og omsorgsdepartementet har gitt de fire regionale helseforetakene i oppdrag å følge opp evalueringen av Nye metoder gjennom oppdragsdokumentet for 2022. De regionale helseforetakene sendte i mai 2022 en oversikt over arbeidet til departementet.

Det er laget en nettside på nyemetoder.no der tiltak og forbedringsarbeid som gjøres i systemet beskrives nærmere (<https://nyemetoder.no/om-systemet/videreutvikling-av-nye-metoder-oppfolging-etter-evalueringen>).

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder tar saken til orientering.

Sak 107-22 Eventuelt.

Det var ingen saker under eventuelt.

Saksnummer 109-22 Oppsummering fra sekretariatet

**ID2022_064 Alglukosidase alfa (Myozyme) som langsiktig enzymerstatningsterapi, hos voksne og pediatrike pasienter i alle aldre, med en bekreftet diagnose på Pompes sykdom (syre-alfaglukosidasemangel).
(forslag)**

Kort om metoden fra forslaget:

- Forslagsstillere er: Spesialisthelsetjenesten, Helse Midt Norge RHF, Molde sykehus
- Metoden gjelder en vurdering av indikasjon for behandling med Myozyme ved Pompes sykdom.
- Markedsføringstillatelse foreligger.
- Det er en meget kostbar behandling som ikke er formelt metodevurdert. Eksempel på at det har vært etablert et behandlingstilbud som ikke er metodevurdert.
- Hovedproblemstillinger:
 - * Kostnadseffektivitet målt mot mulig, men dog begrenset, symptomatisk effekt. Et terapeutisk prinsipp som i prinsippet kan være fornuftig, men med gjennomgående begrenset effekt og til en pris som målt i antall QALY langt overstiger «vanlig akseptert» ramme.
 - * Likebehandlingsspørsmålet. Flere pasienter i Norge får i dag behandling basert på at det frem til 2019 kunne søkes om individuell refusjon.
- Alvorlighetsgraden: Svært varierende, men som regel kronisk progressiv sykdom med mulig redusert levetid.
- Alglukosidase alfa er enzymsubstitusjonsterapi: «Bremsemedisin», interindividuell variasjon, antageligvis avhengig av tidspunkt for oppstart.
- Aktuelt for under 10 pasienter i året.
- Oppstart av behandling innebærer aksept på en utgift på opptil flere hundre millioner kroner per pasient i et livsløpsperspektiv.

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

- Forslagstiller foreslår metodevurdering og viser til at flere pasienter i Norge får behandling med Myozyme i dag basert på at det tidligere kunne søkes om individuell stønad. Behandlingen er meget kostbar, og effekten er gjennomgående begrenset.
- Pompes sykdom kan behandles med enzymerstatningsterapi (ERT). Det er på nåværende tidspunkt tre ERT-er som enten har MT (ID2022_064), eller har søkt MT (ID2021_043 og ID2022_074), ved Pompes sykdom. Ingen av de tre er metodevurdert.
- ID2021_043_Avalglukosidase alfa (Nexviodyme): Metoden har foreløpig ikke MT, men fikk anbefaling om MT 23.07.2021 i EMA. I MT-utredningen er det konkludert med at avalglukosidase alfa, som er en modifisert versjon av alglukosidase alfa, ikke kan anses som et nytt virkestoff. Det er ikke tilstrekkelig forskjell i effekt og bivirkninger mellom disse. Begge legemidlene er fra samme leverandør (Genzyme, repr. sanofi-aventis Norge AS). Bestillerforum har bestilt en hurtig metodevurdering med en kostnadnytttevurdering (løp C), med følgende kommentar: «*Dagens behandling, alglucosidase alfa (Myozyme) er ikke tidligere metodevurdert. Prisen er høy, og det er lite trolig at alglucosidase alfa er kostnadseffektiv sammenlignet med standard støttebehandling. Alglucosidase alfa kan derfor ikke godtas som eneste komparator i analysen.*».
- ID2022_074_Cipaglukosidase alfa (i kombinasjon med miglustat): Det er søkt MT for metoden, og sak/metodevarsel behandles i Bestillerforum 20.06.2022 (sak 110-22).

NYE METODER

- Myozyme (ID2022_064) fikk MT i 2006, og er tatt i bruk hos norske pasienter via ordningen med individuell stønad. Finansieringsansvaret ble overført til RHF-ene fra 01.02.2019.
- Maks AUP er 5 685,20 for et hetteglass med 50 mg. Dette gir en årskostnad på om lag 1,2 millioner NOK for et barn på 20 kg og om lag 4,1 millioner NOK for en pasient på 70 kg. Behandlingen er livslang siden enzymmangelen er varig. I tillegg vil det komme kostnader for i.v. administrering.
- Legemiddelverket mener at en kostnad/nytte-analyse av Myozyme, mot «beste standard støttebehandling» som sammenligningsalternativ, vil kunne belyse hvilket prisnivå for Myozyme som gjør at kostnadene står i et rimelig forhold til nytten og sykdommens alvorlighet.
- Hvis det gjennomføres en kostnad/nytte-analyse for en av ERT-ene (ID2022_064, ID2021_043 eller ID2022_074) mot «beste standard støttebehandling», og det blir etablert et kostnadseffektivt prisnivå for behandlingen, vil de øvrige metodevurderingene av ERT-er ved Pompes sykdom kunne forenkles.

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:

Helse Vest RHF: Ingen innspill.

Helse Nord RHF: Ingen innspill.

Helse Sør-Øst RHF: Innspill (1) – se vedlegg.

Helse Midt Norge RHF: Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

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

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret ble overført fra Folketrygden og plassert hos RHF-ene 01.02.2019. Sjelden sykdom. Ikke metodevurdert tidligere.

Forslag om nasjonal metodevurdering

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

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

Opplysninger om forlagsstiller

Navn/kontaktperson	Bernd Müller
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Seksjon for nevrologi, Molde sjukehus
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	Bernd.muller@helse-mr.no
Dato for innsending av forslag	19.04.20

Opplysninger om metoden som foreslås

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

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

Vurdering av indikasjon for behandling med Myozyme ved Pompes sykdom

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Enzymsubstitusjonsterapi

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

Meget kostbar behandling som ikke er formelt metodevurdert

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

Kostnadseffektivitet målt mot mulig, men dog begrenset, symptomatisk effekt.

Likebehandlingsspørsmålet (allerede i dag mottar flere pasienter behandling).

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

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

Flere pasienter i Norge får i dag behandling med medikamentet basert på at det frem til 2019 kunne søkes om individuell refusjon. Mangler metodevurdering. Dette er et eksempel på at det har vært etablert et behandlingstilbud som ikke er metodevurdert.

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

Eventuelle kommentarer til bruken av metoden:

Et terapeutisk prinsipp som i prinsippet kan være fornuftig, men med gjennomgående begrenset effekt og til en pris som målt i antall QALY langt overstiger «vanlig akseptert» ramme.

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

Legemiddel ☒

Medisinsk utstyr som er CE-merket* ☐

*Angi klassifisering og bruksområde:

Medisinsk utstyr som ikke er CE-merket ☐

- | | |
|---|-------------------------------------|
| Prosedyre | ☐ |
| Screening | ☐ |
| Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud | ☐ |
| Organisatorisk oppsett av helsetjenesten | ☒ |
| Annet (beskriv) | ☐ |

Hjemmebehandling eller dagbehandling

- | | | |
|--|-------------------------------------|--------------------------|
| 8. Finansieringsansvar | Ja | Nei |
| Har spesialisthelsetjenesten et finansieringsansvar for metoden i dag? | ☒ | ☐ |
| Vil spesialisthelsetjenesten kunne få finansieringsansvar for metoden? | ☐ | ☐ |

Eventuelle kommentarer:

Overført til H-reseptordningen, tidligere basert på individuell refusjon.

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

Angi eventuelt hvilke og kommenter eventuelt behov for endringer:

Omtalt i NevroNEL som er et «dugnadsbasert» oppslagsverk.

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

Angi eventuelt type strålekilde, utstyr og stråleeksponering:

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

Nevrologi/ pediatri

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

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

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Svært varierende, men som regel kronisk progressiv sykdom med mulig redusert levetid.

Forventet effekt

«Bremsemedisin», interindividuell variasjon, antageligvis avhengig av tidspunkt for oppstart. Dokumentasjon innhentes fra produsenten/ uavhengig hold.

Sikkerhet og bivirkninger

Antageligvis få bivirkninger, se over.

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Under 10

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Oppstart av behandling innebærer aksept på en utgift på opptil flere hundre millioner kroner per pasient i et livsløpsperspektiv.

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

Innhentes fra produsent/ uavhengig hold.

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

Genzyme

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

Foreligger

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

18. Interesser og eventuelle interessekonflikter

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

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

Forslagsstiller er linjeleder i Helse Møre og Romsdal HF



Bestilling nr: ID2022_064

Tittel på bestillingen:

Alglukosidase alfa (Myozyme) til langsiktig enzymerstatningsterapi, hos voksne og pediatriske pasienter i alle aldre, med en bekreftet diagnose på Pompes sykdom (syre-alfaglukosidasemangel)

Medisinsk effekt og nyhetsverdi:

Pompes sykdom er en sjelden arvelig nevromuskulær sykdom som skyldes mangel på enzymet syre-alfaglukosidase, som normalt bryter ned glykogen i cellene. Når dette enzymet mangler eller ikke viser tilstrekkelig aktivitet, vil glykogen hoppe opp og over tid skade cellenes normale funksjon. Sykdommen kjennetegnes av gradvis svekkelse i muskulatur, og mest uttalt er svikt i skjelett- og respirasjonsmuskulatur, som ubehandlet kan gi økende funksjonshemming inkludert avhengighet av rullestol og pustehjelp, og risiko for prematur død grunnet respirasjonssvikt. Sykdomsforløpet er imidlertid svært varierende.

Pompes sykdom kan behandles med enzymerstatningsterapi (ERT). Følgende ERT har MT, eller har søkt MT, ved Pompes sykdom (ingen er metodevurdert):

- Alglukosidase alfa (Myozyme), se under.
- Avalglukosidase alfa (Nexviodyme), ID2021_043: Metoden har foreløpig ikke MT, men fikk anbefaling om MT 23.07.2021 i EMA. I MT-utredningen er det konkludert med at avalglukosidase alfa, som er en modifisert versjon av alglukosidase alfa, ikke kan anses som et nytt virkestoff¹. Det er ikke tilstrekkelig forskjell i effekt og bivirkninger mellom disse. Begge legemidlene er fra samme leverandør (Genzyme, repr. sanofi-aventis Norge AS). Bestillerforum har bestilt en hurtig metodevurdering med en kostnad-nyttevurdering (løp C), med følgende kommentar: «*Dagens behandling, alglukosidase alfa (Myozyme) er ikke tidligere metodevurdert. Prisen er høy, og det er lite trolig at alglukosidase alfa er kostnadseffektiv sammenlignet med standard støttebehandling. Alglukosidase alfa kan derfor ikke godtas som eneste komparator i analysen.*».
- Cipaglukosidase alfa (i kombinasjon med miglustat), ID2022_074: Det er søkt MT for metoden, og saken skal behandles i Bestillerforum 20-06-2022.

Av disse er det foreløpig kun Myozyme som har MT. Myozyme fikk MT i 2006, og er tatt i bruk hos norske pasienter via ordningen med individuell stønad på blå resept. Myozyme har ikke vært metodevurdert. Finansieringsansvaret ble overført til RHF-ene fra 01-02-2019. Omsetningen var ca. 17 millioner NOK i 2021 ifølge tall fra Farmalogg. Metoden er aktuell for under 10 pasienter i Norge ifølge forslagsstillere.

Effekt og sikkerhet av Myozyme ved infantil Pompes sykdom er undersøkt i en klinisk studie av 18 barn under 6 måneder. Etter 52 ukers behandling med Myozyme var alle de 18 pasientene i live, og 15 av pasientene hadde ikke behov for invasiv respiratorstøtte. Til sammenligning var 1 av 42 pasienter i live ved 18 måneders alder i en historisk kontrollgruppe. Resultatene er bekreftet i en annen studie med 21 barn fra 6 måneder og opp til 3,5 år.

Ved sent oppstått Pompes sykdom er Myozyme undersøkt i en randomisert dobbeltblindet, placebokontrollert studie med 90 pasienter i alderen 10 – 70 år ved behandlingsstart. Etter

¹ [Nexviodyme: Pending EC decision | European Medicines Agency \(europa.eu\)](#)



78 uker viste pasienter som ble behandlet med Myozyme forbedringer i tilbakelagt gangavstand (6MWT) og stabilisering av lungefunksjon (FVC % predikert), sammenlignet med pasienter som hadde fått placebo.

Legemiddelkostnader (inkl. mva.)

Maks AUP er 5 685,20 for et hetteglass med 50 mg. Anbefalt dosering er 20 mg/kg kroppsvekt gitt som i.v. infusjon 1 gang annenhver uke. Dette gir en årskostnad på om lag 1,2 millioner NOK for et barn på 20 kg og om lag 4,1 millioner NOK for en pasient på 70 kg. Behandlingen er livslang siden enzytmangelen er varig. I tillegg vil det komme kostnader for i.v. administrering.

Finansieringsordning:

Sykehus fra 01-02-2019

Regulatorisk status for markedsføringstillatelse (MT):

MT 29-03-2006

Leveringstid:**Legemiddelverkets vurdering av bestillingens relevans/egnetthet:**Bakgrunn/forslag:

Forslagstiller foreslår metodevurdering av Myozyme ved Pompes sykdom. Forslagstiller viser til at flere pasienter i Norge får behandling med Myozyme i dag basert på at det tidligere kunne søkes om individuell stønad. Behandlingen er meget kostbar, og effekten er gjennomgående begrenset.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener at en kostnad/nytte-analyse av Myozyme, mot «beste standard støttebehandling» som sammenligningsalternativ, vil kunne belyse hvilket prisnivå for Myozyme som gjør at kostnadene står i et rimelig forhold til nytten og sykdommens alvorlighet.

Hvis det gjennomføres en kostnad/nytte-analyse for en av ERT-ene (ID2022_064, ID2021_043 eller ID2022_074) mot «beste standard støttebehandling», og det blir etablert et kostnadseffektivt prisnivå for behandlingen, vil de øvrige metodevurderingene av ERT ved Pompes sykdom kunne forenkles.

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:

Forslag: *ID2022_064 Alglukosidase alfa (Myozyme) som langsiktig enzymerstatningsterapi, hos voksne og pediatriske pasienter i alle aldre, med en bekreftet diagnose på Pompes sykdom (syre-alfaglukosidasemangel)*
 Metodevarsel: *ID2022_074 Cipaglukosidase alfa i kombinasjon med miglustat til behandling av Pompes sykdom (syre-alfaglukosidasemangel).*

Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Sykdommen er sjelden i Norge, og nylige prevalensstudier fra tidligere Hordaland fylke og Nord-Norge fant ingen pasienter med Pompe sykdom. Legemiddelfirma har tidligere kartlagt forekomsten i Norge, og funnet svært få pasienter. Overlegene ved NMK og EMAN har ingen direkte klinisk behandlingserfaring med hverken infantile onset eller late onset Pompe sykdom. Andre nevromuskulære fagmiljøer i landet har/har hatt erfaringer med oppfølging av pasienter med Pompe sykdom. Pompe sykdom (glykogenlagringssykdom type II GSD II) er en autosomal recessiv forårsaket av mangel på enzymet lysosomal GAA. GAA fører til akkumulering av glykogen. Det finnes to former; infantil onset og late onset Pompe sykdom. GAA-mangelen behandles med enzym substitusjonsbehandling og støttebehandling (fysioterapi, mekanisk ventilasjonstøtte etc.). Alglucosidase og Avalglucosidase er FDA godkjent. Substitusjonsbehandling har forbedret fysisk funksjon, lungefunksjon og overlevelse for både infantil og late onset Pompe. Da sykdommen er såpass sjelden finnes få RCT studier. PubMed søk fant en RCT på late onset Pompe der 60 fikk alglucosidase og 30

	placebo. Studien viste effekt av subst. behandlingen på fysisk funksjon og lungefunksjon. En annen RCT har sammenlignet Avalglucosidase med alglucosidase (100 deltakere), og konkludert at avalglucosidase ikke er inferior til alglucosidase i behandlingseffekt. Det har også blitt gjort noen observasjonsstudier som viser effekt av enzym substitusjonsbehandling ved Pompe sykdom. En RCT sammenligner enzym substitusjonsbehandling ved Pompe sykdom med og uten Miglostat. Hypotesen er at stabilisering og hindring av nedbrytning av GAA-enzymet med Miglostat skal føre til bedre behandlingseffekt på Pompe. I studien fikk 85 pas. Miglostat mens 40 fikk alglucosidase med placebo. Primære endepunkt (6 minutters gangtest) ble ikke møtt. Noen viktige sekundære endepunkt på lungefunksjon (FVC og MVC) og biomarkører (CK og Hex4) ble imidlertid møtt.
Er det klinisk behov for metoden?	Ja
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Ikke klinisk erfaring.
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Dette er en alvorlig progredierende muskelsykdom uten andre behandlingsalternativer. Hos voksne utvikler sykdommen seg over år og det kan vanskeliggjøre å få klare funn fra RCT. Manglende progresjon av de sekundære endepunktene kan være av stor verdi for pasientene. Det er få pasienter i Norge med tilstanden, men en metodevurdering vil være av stor betydning for dem. Det støttes derfor sterkt fra Nevromuskulært kompetansesenter at det blir gjennomført en metodevurdering av disse behandlingsalternativene ved Pompes sykdom
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	

Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Se vurdering av behov for å prioritere metodevurdering.
---	---

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Andreas D. Rosenberger på vegne av: -Overleger i voksennevrologi ved Nevromuskulært Kompetansesenter og UNN Tromsø: Kjell Arne Arntzen og Kai Ivar Müller -Overleger i voksennevrologi ved Enhet for medfødte og arvelige nevromuskulære tilstander på OUS Rikshospitalet: Kristin Ørstavik og Trine H. Popperud	Senterleder	Nasjonal kompetansetjeneste for sjeldne diagnoser v/ Nevromuskulært Kompetansesenter

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

Empty space for RHF-koordinator to fill out the assessment/prioritization

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2022_064

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:

E-post:

Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.2.2019 NEI ☐

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

Overført fra folketrygden og ikke metodevurdert tidligere, sjelden sykdom

Saksnummer 110-22 Oppsummering fra sekretariatet

ID2022_073 Cipaglukosidase alfa i kombinasjon med miglustat til behandling av pasienter med Pompes sykdom (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Nytt virkestoff i kombinasjon med et kjent virkestoff. Foreløpig ikke MT i Norge, EU eller USA. Under vurdering hos EMA og FDA. Tilkjent orphan drug designation.
- Legemiddelform: Pulver til konsentrat til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning.
- Pompes sykdom (PD) er en sjelden, arvelig og kronisk nevromuskulær sykdom som skyldes mangel på et bestemt enzym som normalt bryter ned glykogen i cellene. Dette fører til opphopning av glykogen som over tid vil skade cellenes normale funksjon.
- To former for PD:
 - o IOPD (Infantile Onset) som opptrer ved fødsel eller innen seks måneder etter fødsel med hurtig progredierende multiorgansvikt. Ubehandlet fører IOPD til død i hovedsak innen første leveår.
 - o LOPD (Late Onset) kan debutere i tidlig barndom eller i voksen alder. Større variasjon i forløp enn IOPD. Progredierende, multisystemiske symptomer. Ubehandlet kan føre til økende funksjonshemming inkludert prematur død.
- Forekomst av PD i Norge ikke kjent. Prevalens oppgitt å være mellom 1 og 9 per 100 000 internasjonalt.
- Dagens behandling: enzymerstatningsterapi hvor det manglende GAA-enzymet erstattes av kunstig fremstilt enzym (alglukosidase alfa – ikke metodevurdert. Sak behandles i Bestillerforum 20.06.2022, se [ID2022_064](#)). Livslang behandling.
- Cipaglukosidase alfa er rekombinant humant GAA-enzym.
- Uavklart om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode.
- Identifisert en klinisk fase III studie hvor resultater foreligger.
- Det er bestilt metodevurdering av et annet virkestoff med tilsvarende indikasjon (avalglucosidase alfa – [ID2021_043](#)).
- Statens legemiddelverk foreslår en hurtig metodevurdering.

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:

Helse Vest RHF: Innspill (1) – se vedlegg.

Helse Nord RHF: Ingen innspill.

Helse Sør-Øst RHF: Innspill (1) – se vedlegg.

Helse Midt Norge RHF: Ingen innspill.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer påvirkes.

Finansieringsdivisjonen: Nytt virkestoff, sjelden tilstand, alternativ til alglukosidase alfa (Myozyme).

Metodevarsel for legemiddel

1. Status og oppsummering

Cipaglukosidase alfa i kombinasjon med miglustat til behandling av pasienter med Pompes sykdom

1.1 Oppsummering*

Metoden omfatter et nytt virkestoff i kombinasjon med et kjent 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). 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: A16AB Virkestoffnavn: cipaglukosidase alfa Handelsnavn: - Legemiddelform: Pulver til konsentrat til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning MT-søker/innehaver: Amicus Therapeutics (1)	☒ 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:	Muskel-, skjelett- og bindevevssykdommer Nevrologi
1.7 Bestillingsanbefaling	1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering		
Metodevurderinger ☐ Fullstendig metodevurdering ☒ Hurtig metodevurdering (CUA) ☐ Forenklet vurdering ☐ Avvente bestilling ☐ Ingen metodevurdering Kommentar:	☒ Klinisk effekt relativ til komparator ☒ Sikkerhet relativ til komparator ☒ Kostnader / Ressursbruk ☒ Kostnadseffektivitet Kommentar: ☐ Juridiske konsekvenser ☐ Etske vurderinger ☐ Organisatoriske konsekvenser ☐ Annet		

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

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Pompes sykdom (PD) er en sjelden, arvelig og kronisk nevromuskulær sykdom, som tilhører de lysosomale avleiringssykdommene. PD skyldes mangel på et bestemt enzym (acid alfa-glucosidase (GAA)) som normalt bryter ned glykogen i cellene. Når dette enzymet mangler eller ikke viser tilstrekkelig aktivitet, vil man få en opphopning av glykogen som over tid vil skade cellenes normale funksjon (2). PD opptrer i to former: IOPD (Infantile Onset) og LOPD (Late Onset). IOPD opptrer ved fødsel eller innen seks måneder etter fødsel, med hurtig progredierende multiorgansvikt som blant annet omfatter kardiomyopati, alvorlig muskelsvekkelse og respirasjonssvikt. Ubehandlet fører IOPD til død i hovedsak innen første leveår. LOPD kan debutere i tidlig barndom eller i voksen alder, og har større variasjon i forløp enn IOPD. LOPD presenteres med progredierende, multisystemiske symptomer. Mest uttalt er svikt i skjelett- og respirasjonsmuskulatur, som ubehandlet kan føre til økende funksjonshemming inkludert avhengighet av rullestol og pustestøtte, inkludert prematur død grunnet respirasjonssvikt (3).

Forekomsten av PD i Norge er ikke kjent, men prevalensen er oppgitt å være mellom 1 og 9 per 100 000 internasjonalt (2).

Dagens behandling

Pompes sykdom kan behandles ved hjelp av enzymerstatningsterapi hvor det manglende GAA-enzymet erstattes av et kunstig fremstilt enzym (alglucosidase alfa). Det kan redusere glykogenlageret som ødelegger cellene. Behandlingen er livslang fordi enzymmangelen er varig. Noen pasienter har også behov for respirasjonsstøtte, fysioterapi eller spesifikke hjelpemidler (2, 3).

Virkningsmekanisme	Cipaglukosidase alfa er rekombinant humant GAA-enzym. Miglustat stabiliserer cipaglukosidase alfa og hindrer at det brytes ned og bidrar til at mer enzym blir tilgjengelig i cellene (4).
Tidligere godkjent indikasjon	Ingen
Mulig indikasjon	Cipaglukosidase alfa i kombinasjon med miglustat til behandling av Pompes sykdom (1, 5)
Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics	☐ Metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis) ☐ Metoden vil ikke medføre bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis) ☒ Det er på nåværende tidspunkt uavklart om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

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

Populasjon (n = antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter med sent debuterende Pompes sykdom som har mottatt alglucosidase alfa i minst 2 år eller som er enzymerstatningsterapi-naive (n = 123)	cipaglucosidase alfa administrert intravenøst + miglustat kapsler	aglucosidase alfa administrert intravenøst + placebo kapsler	6-Minute Walk Test (6MWD) etter 12 uker	NCT03729362 Fase III PROPEL	Avsluttet Resultater foreligger

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	En annen metode er bestilt til vurdering for tilsvarende indikasjon: se NyeMetoder ID2021_043 (avalglucosidase alfa).
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	Metoden er under vurdering i Storbritannia (5).
Metodevarsel	Det foreligger minst to relevante metodevarsler (1, 4).

4. Referanser

1. Cipaglucosidase alfa: Specialist Pharmacy Service, NHS. [lest 20. april 2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/cipaglucosidase-alfa/>
2. Pompes sykdom: Norsk helseinformatikk. [publisert: 11.05.2020]. Tilgjengelig fra: <https://nhi.no/sykdommer/sjeldne-tilstander/p/pompes-sykdom/>
3. Pompe Disease: NORD – National Organization for Rare Disorders. [lest 20. april 2022]. Tilgjengelig fra: <https://rarediseases.org/rare-diseases/pompe-disease/>
4. [ATB200/AT2221 for Late onset Pompe disease in adults and adolescents over 12 years – first line](#). Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2020. Health Technology Briefing NIHRIO ID: 3774.
5. Committee for medicinal products for human use (CHMP). Draft agenda for the meeting on 21-24 March 2022: European Medicines Agency. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-21-24-march-2022-meeting_en.pdf
6. Cipaglucosidase alfa with miglustat for treating Pompe disease (ID3771) [nettdokument]. Manchester, UK: National Institute for Health and Care Excellence. Awaiting development (GID-TA10887). [oppdatert 20.09.2021; lest 04.04.2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta10887/documents>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
13.05.2022	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden
*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no . Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.	

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode: ID2022_074 Cipaglukosidase alfa i kombinasjon med miglustat til behandling av Pompes sykdom (syre-alfaglukosidasemangel)	
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.	Enzymbehandling Myozyme (aglukosidase alfa) Ved innføring av Cipaglukosidase alfa i kombinasjon med miglustat må denne behandlingen sammenlignes med dagens behandling.
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	Pasienter med Infantil onset Pompe er en alvorlig og progredierende sykdom. Behandling utføres derfor i dag. Ny metode kan på sikt bli et supplement til dagens behandling
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Svært liten pasientgruppe 1-9/100.000 Den infantile formen er sjeldnere
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	Tilvirker har enda ikke fått godkjenning i EMA. Studier er foreløpig kun publisert på voksne over 18 år. Så langt er det ikke mulig å vurdere effekt hos barn og ungdom. Det er godkjent en PIP som skal være ferdig i 2025. Det vil være viktig å få rekruttert inn norske pasienter i pågående studier slik at evidensgrunnlaget blir større
For metoder som ikke er legemidler (utstyr/prosedyrer) -Er du kjent med om det finnes leverandører av tilsvarende metoder/utstyr?	

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
Haukeland universitetssjukehus	Barne- og ungdomsklinikken	Henrik Irgens, Overlege

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:

Forslag: *ID2022_064 Alglukosidase alfa (Myozyme) som langsiktig enzymerstatningsterapi, hos voksne og pediatriske pasienter i alle aldre, med en bekreftet diagnose på Pompes sykdom (syre-alfaglukosidasemangel)*
 Metodevarsel: *ID2022_074 Cipaglukosidase alfa i kombinasjon med miglustat til behandling av Pompes sykdom (syre-alfaglukosidasemangel).*

Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Sykdommen er sjelden i Norge, og nylige prevalensstudier fra tidligere Hordaland fylke og Nord-Norge fant ingen pasienter med Pompe sykdom. Legemiddelfirma har tidligere kartlagt forekomsten i Norge, og funnet svært få pasienter. Overlegene ved NMK og EMAN har ingen direkte klinisk behandlingserfaring med hverken infantile onset eller late onset Pompe sykdom. Andre nevromuskulære fagmiljøer i landet har/har hatt erfaringer med oppfølging av pasienter med Pompe sykdom. Pompe sykdom (glykogenlagringssykdom type II GSD II) er en autosomal recessiv forårsaket av mangel på enzymet lysosomal GAA. GAA fører til akkumulering av glykogen. Det finnes to former; infantil onset og late onset Pompe sykdom. GAA-mangelen behandles med enzym substitusjonsbehandling og støttebehandling (fysioterapi, mekanisk ventilasjonstøtte etc.). Alglucosidase og Avalglucosidase er FDA godkjent. Substitusjonsbehandling har forbedret fysisk funksjon, lungefunksjon og overlevelse for både infantil og late onset Pompe. Da sykdommen er såpass sjelden finnes få RCT studier. PubMed søk fant en RCT på late onset Pompe der 60 fikk alglucosidase og 30

	placebo. Studien viste effekt av subst. behandlingen på fysisk funksjon og lungefunksjon. En annen RCT har sammenlignet Avalglucosidase med alglucosidase (100 deltakere), og konkludert at avalglucosidase ikke er inferior til alglucosidase i behandlingseffekt. Det har også blitt gjort noen observasjonsstudier som viser effekt av enzym substitusjonsbehandling ved Pompe sykdom. En RCT sammenligner enzym substitusjonsbehandling ved Pompe sykdom med og uten Miglostat. Hypotesen er at stabilisering og hindring av nedbrytning av GAA-enzymet med Miglostat skal føre til bedre behandlingseffekt på Pompe. I studien fikk 85 pas. Miglostat mens 40 fikk alglucosidase med placebo. Primære endepunkt (6 minutters gangtest) ble ikke møtt. Noen viktige sekundære endepunkt på lungefunksjon (FVC og MVC) og biomarkører (CK og Hex4) ble imidlertid møtt.
Er det klinisk behov for metoden?	Ja
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Ikke klinisk erfaring.
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Dette er en alvorlig progredierende muskelsykdom uten andre behandlingsalternativer. Hos voksne utvikler sykdommen seg over år og det kan vanskeliggjøre å få klare funn fra RCT. Manglende progresjon av de sekundære endepunktene kan være av stor verdi for pasientene. Det er få pasienter i Norge med tilstanden, men en metodevurdering vil være av stor betydning for dem. Det støttes derfor sterkt fra Nevromuskulært kompetansesenter at det blir gjennomført en metodevurdering av disse behandlingsalternativene ved Pompes sykdom
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	

Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Se vurdering av behov for å prioritere metodevurdering.
---	---

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Andreas D. Rosenberger på vegne av: -Overleger i voksennevrologi ved Nevromuskulært Kompetansesenter og UNN Tromsø: Kjell Arne Arntzen og Kai Ivar Müller -Overleger i voksennevrologi ved Enhet for medfødte og arvelige nevromuskulære tilstander på OUS Rikshospitalet: Kristin Ørstavik og Trine H. Popperud	Senterleder	Nasjonal kompetansetjeneste for sjeldne diagnoser v/ Nevromuskulært Kompetansesenter

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

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2022_074

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:

E-post:

Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☐, siden.....(dato)..... NEI ☐

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

Nytt virkestoff, sjelden tilstand, alternativ til Myozyme

Saksnummer 111-22 Oppsummering fra sekretariatet

ID2022_066 Zanubrutinib (Brukinsa) til behandling av kronisk lymfatisk leukemi eller småcellet lymfocytært lymfom (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Indikasjonsutvidelse
- Foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos EMA og FDA.
- Legemiddelform: Kapsel
- Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) og småcellet lymfocytært lymfom (SLL) er former for blodkreft som skyldes at B-lymfocytter vokser og deler seg uhemmet. KLL og SLL er i praksis samme sykdom med samme diagnose.
- Zanubrutinib er en Brutons tyrosinkinase (BTK)-hemmer. BTK er aktiv i maligne B-celler og nødvendig for deres vekst og deling.
- Norge diagnostiseres om lag 350 pasienter med KLL årlig. SLL er langt sjeldnere enn KLL.
- Identifisert to fase III-studier; en som fortsatt rekrutterer pasienter og er estimeres avsluttet i oktober 2022, og en som er aktiv (men rekrutterer ikke) som estimeres avsluttet i august 2023.
- Legemiddelverket anbefaler flere typer bestillinger - hurtig metodevurdering og forenklet vurdering.

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:

Helse Vest RHF: Ingen innspill.

Helse Nord RHF: Ingen innspill.

Helse Sør-Øst RHF: Ingen innspill.

Helse Midt Norge RHF: Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Kan påvirke Nasjonalt handlingsprogram for maligne blodsykdommer, sist oppdatert 2022. Ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansierings ansvaret hos RHF-ene siden 01.12.2020.

Metodevarsel for legemiddel

1. Status og oppsummering

Zanubrutinib (Brukinsa) til behandling av kronisk lymfatisk leukemi eller småcellet lymfocytært lymfom

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)

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: L01EL03

Virkestoffnavn:
zanubrutinib

Handelsnavn: Brukinsa

Legemiddelform:
Kapsel, hard

MT-søker/innehaver:
BeiGene Ireland Ltd (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; Blod-beinmargs- og lymfekreft

1.7 Bestillingsanbefaling

Metodevurderinger

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

Kommentar:

Anbefaler flere bestillinger

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

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) og småcellet lymfocytært lymfom (SLL) er former for blodkreft som skyldes at B-lymfocytter vokser og deler seg uhemmet. KLL og SLL er i praksis samme sykdom med samme diagnose, behandling og prognose, men gis forskjellig navn avhengig av om de maligne lymfocytene primært finnes i blod og benmarg (KLL) eller i lymfeorganer (SLL). SLL er langt sjeldnere enn KLL. I Norge diagnostiseres om lag 350 pasienter med KLL årlig og de fleste som får diagnosen er eldre personer med en snittalder på 72 år. Det er uklart hvilke faktorer som forårsaker KLL, men arvelighet ser ut til å ha en viss innvirkning. (2, 3)

*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).

Dagens behandling Det foreligger nasjonale behandlingsretningslinjer for maligne blodsykdommer, oppdatert i 2021 (3). Ved diagnosetidspunktet har omtrent 80 % av pasientene asymptomatisk sykdom som ikke krever behandling. Når det foreligger indikasjon for behandling, vil førstelinjebehandling avhenge av blant annet pasientens alder, allmenntilstand, symptomer og sykdommens grad av alvorlighet. Behandling vil da ofte bestå av kjemoterapi eller kjemoimmunterapi. Signalhemmere som BTK-hemmeren ibrutinib og Bcl-2-hemmeren venetoklaks kan også være aktuelt. Ved tilbakefall av sykdom er signalhemmere, enten alene eller i kombinasjon med immunterapi eller kjemoimmunterapi aktuelt. Enkelte pasienter kan vurderes for allogen stamcelletransplantasjon. (3)	
Virkningsmekanisme	Brutons tyrosinkinase (BTK)-hemmer. BTK er aktiv i maligne B-celler og nødvendig for deres vekst og deling. (4)
Tidligere godkjent indikasjon	Behandling av voksne pasienter med Waldenströms makroglobulinemi (WM) som har fått minst én tidligere behandling, eller i førstelinjebehandling for pasienter som er uegnet for kjemoimmunterapi (4)
Mulig indikasjon	Behandling av kronisk lymfatisk leukemi/småcellet lymfocytært lymfom (1)
Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics	☐ Metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis) ☐ Metoden vil ikke medføre bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis) ☒ Det er på nåværende tidspunkt uavklart om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst to åpne, randomiserte kliniske fase III-studier.

Populasjon (n = antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter fra 18 år med KLL/SLL med minst ett tilbakefall etter behandling n = 652	Zanubrutinib gis oralt to ganger daglig (160 mg)	Ibrutinib gis oralt en gang daglig (420 mg)	Primært utfallsmål: Total responsrate (ORR) etter opptil 50 måneder Utvalgte sekundære utfallsmål: Progresjonsfri overlevelse (PFS), responsvarighet (DOR), totaloverlevelse (OS)	NCT03734016 ALPINE Fase III	Aktiv, rekrutterer ikke. Estimert avsluttet august 2023.
Voksne pasienter fra 18 år med KLL/SLL som ikke har fått tidligere systemisk behandling mot KLL/SLL og som er uegnet for kjemoimmunterapi Estimert n = 740	Zanubrutinib gis oralt to ganger daglig (160 mg)	Bendamustin og rituksimab	PFS	NCT03336333 SEQUOIA Fase III	Estimeres avsluttet oktober 2022.

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt	- Samme metode er bestilt til vurdering for andre indikasjoner: se NyeMetoder ID2021_010 og ID2022_053 . - Andre metoder er vurdert/bestilt til vurdering for lignende indikasjoner: se NyeMetoder, blant annet ID2018_017 og ID2020_035
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Ingen relevante identifisert.
Metodevarsel	- Det foreligger minst ett relevant metodevarsel (1, 5, 6).

4. Referanser

- Zanubrutinib. Specialist Pharmacy Service, NHS. [oppdatert februar 2022; lest 23.03.2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/zanubrutinib/>
- NHI: Kronisk lymfatisk leukemi <https://nhi.no/sykdommer/blod/blodkreft/kronisk-lymfatisk-leukemi/>
- Nasjonalt handlingsprogram for maligne blodsykdommer: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/maligne-blodsykdommer-handlingsprogram>
- Statens legemiddelverk. Preparatomtale Brukinsa: Tilgjengelig fra: [Brukinsa, INN-zanubrutinib \(europa.eu\)](#)
- Zanubrutinib for treating relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma [nettdokument]. Manchester, UK: National Institute for Health and Care Excellence. Awaiting development (GID-TA10964). [oppdatert 23.02.2022; lest 10.03.2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta10964><https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta10966>
- Zanubrutinib for untreated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma [nettdokument]. Manchester, UK: National Institute for Health and Care Excellence. Awaiting development (GID-TA10966). [oppdatert 23.02.2022; lest 10.03.2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta10966>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
13.05.2022	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

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

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2022_066

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Nasjonalt handlingsprogram for maligne blodsykdommer, sist oppdatert 2022

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn: Bente Bryhn
E-post: bente.bryhn@helsedir.no
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.12.2020 NEI ☐

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

Indikasjonsutvidelse

Saksnummer 112-22 Oppsummering fra sekretariatet

ID2022_067 Ibrutinib (Imbruvica) i kombinasjon med venetoklaks til behandling av tidligere ubehandlede voksne pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Indikasjonsutvidelse
- Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos EMA.
- Legemiddelform: Tablett
- Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) og småcellet lymfocytært lymfom (SLL) er former for blodkreft som skyldes at B-lymfocytter vokser og deler seg uhemmet. KLL og SLL er i praksis samme sykdom med samme diagnose.
- Ibrutinib er en Brutons tyrosinkinase (BTK)-hemmer. BTK er aktiv i maligne B-celler og nødvendig for deres vekst og deling.
- Norge diagnostiseres om lag 350 pasienter med KLL årlig.
- Identifisert en fase III-studie som er estimert avsluttet i mars 2023 hvor det også foreligger resultater, og en fase III-studie som er estimert avsluttet i april 2024.
- Førstelinjebehandling med ibrutinib, men som monoterapi eller i andre kombinasjoner, er det gitt oppdrag om tidligere i Nye metoder – se ID2020_035.
- Legemiddelverket foreslår en hurtig metodevurdering vurdering.

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:

Helse Vest RHF: Ingen innspill.

Helse Nord RHF: Ingen innspill.

Helse Sør-Øst RHF: Ingen innspill.

Helse Midt Norge RHF: Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Kan påvirke Nasjonalt handlingsprogram for maligne blodsykdommer, sist oppdatert 2022. Ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret hos RHF-ene siden 01.07.2015.

Metodevarsel for legemiddel

1. Status og oppsummering

Ibrutinib (Imbruvica) i kombinasjon med venetoklaks til behandling av tidligere ubehandlede voksne pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL)

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) (5).

1.2 Kort om metoden	1.3 Metodetype	1.5 Finansieringsansvar	1.6 Fagområde
ATC-kode: L01EL01 Virkestoffnavn: ibrutinib Handelsnavn: Imbruvica Legemiddelform: Tablett, filmdrasjert MT-søker/innehaver: Janssen-Cilag (5)	☒ Legemiddel ☐ Annet 1.4 Tag (merknad) ☐ Vaksine ☐ Avansert terapi (gen-/celleterapi) ☐ Medisinsk stråling ☐ Annet:	☒ Spesialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd: blåresept ☐ Kommune ☐ Annet:	Kreftsykdommer; Blod-beinmargs- og lymfekreft
1.7 Bestillingsanbefaling	1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering		
Metodevurderinger ☐ Fullstendig metodevurdering ☒ Hurtig metodevurdering (CUA) ☐ Forenklet vurdering ☐ Avvente bestilling ☐ Ingen metodevurdering Kommentar:	☒ Klinisk effekt relativ til komparator ☒ Sikkerhet relativ til komparator ☒ Kostnader / Ressursbruk ☒ Kostnadseffektivitet ☐ Juridiske konsekvenser ☐ Ethiske vurderinger ☐ Organisatoriske konsekvenser ☐ Annet		

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

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) og småcellet lymfocytært lymfom (SLL) er former for blodkreft som skyldes at B-lymfocytter vokser og deler seg uhemmet. KLL og SLL er i praksis samme sykdom med samme diagnose, behandling og prognose, men gis forskjellig navn avhengig av om de maligne lymfocytene primært finnes i blod og benmarg (KLL) eller i lymfeorganer (SLL) (1,2,3). SLL er langt sjeldnere enn KLL. I Norge diagnostiseres om lag 350 pasienter med KLL årlig og de fleste som får diagnosen er eldre personer med en snittalder på 72 år. Det er uklart hvilke faktorer som forårsaker KLL, men arvelighet ser ut til å ha en viss innvirkning. (1,2,3)

Dagens behandling

Det foreligger nasjonale behandlingsretningslinjer for maligne blodsykdommer, oppdatert i 2021 (4). Ved diagnosetidspunktet har omtrent 80 % av pasientene asymptomatisk sykdom som ikke krever behandling. Når det foreligger indikasjon for behandling, vil førstelinjebehandling avhenge av blant annet pasientens alder, allmenntilstand, symptomer og sykdommens grad av alvorlighet. Behandling vil da ofte bestå av kjemoterapi eller kjemoimmunterapi. Signalhemmere som BTK-hemmeren ibrutinib og Bcl-2-hemmeren venetoklax kan også være aktuelt. Ved tilbakefall av sykdom er signalhemmere, enten alene eller i kombinasjon med immunterapi eller kjemoimmunterapi aktuelt. Enkelte pasienter kan vurderes for allogen stamcelletransplantasjon (4).

Virkningsmekanisme

Ibrutinib er en potent, småmolekylær hemmer av Brutons tyrosinkinase (BTK). Ibrutinib danner en kovalent binding med en cysteinenhet (Cys-481) i BTKs aktive sete, noe som medfører vedvarende hemming av enzymaktiviteten til BTK. På den måten hemmer ibrutinib tilveksten av unormale celler. Ibrutinib gis peroralt som tablett.

Tidligere godkjent indikasjon

Ibrutinib er fra tidligere godkjent som monoterapi eller i kombinasjon med rituksimab eller obinutuzumab til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet KLL

Ibrutinib er også fra tidligere godkjent som:

- monoterapi eller i kombinasjon med bendamustin og rituksimab (BR) til behandling av voksne pasienter med KLL som har fått minst én tidligere behandling;
- monoterapi til behandling av voksne pasienter med Waldenströms makroglubulinemi (WM) som har fått minst én tidligere behandling, eller som førstelinjebehandling hos pasienter som ikke er egnet for kjemoimmunterapi; og
- i kombinasjon med rituksimab til behandling av voksne pasienter med WM (6).

Mulig indikasjon

Chronic lymphocytic leukaemia (CLL) or small lymphocytic leukaemia (SLL) - first-line in combination with venetoclax (5).

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Populasjon (n = antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) eller lymfolytisk lymfom (SLL) n=211	Ibrutinib + venetoclax Initielt ibrutinib 420 mg p.o. daglig over 3 sykluser a 28 dager Venetoclax fra syklus 4, doseopptrapping 20-400 mg over 5 uker Kombinasjons- behandling ibrutinib + venetoclax over 12 sykluser	Obinutuzumab + klorambucil Obinutuzumab 1000 mg IV dag 1, 8 og 15 i syklus 1, og dag 1 i syklus 2-6 Klorambucil 0,5 mg/kg dag 1 og 15 i syklus 1-6	Progresjonsfri overlevelse (PFS) Viktige sekundære: Totaloverlevelse (OS), sikkerhet	NCT03462719 GLOW Fase III	Estimert avsluttet april 2024
Voksne pasienter med tidligere ubehandlet KLL eller SLL n=323 Fixed duration (FD) kohort n=159	FD kohort: Ibrutinib 420 mg p.o. daglig første 3 sykluser, deretter ibrutinib 420 mg daglig og venetoclax 400 mg daglig i 12 sykluser	Ingen	FD kohort: Komplett responsrate	NCT02910583 CAPTIVATE Fase II	Estimert avsluttet mars 2023 Resultater foreligger

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt	- Førstelinjebehandling med ibrutinib, men som monoterapi eller i andre kombinasjoner, er bestilt til vurdering, se Nye metoder ID2019_035
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Det foreligger minst en relevant internasjonal systematisk oversikt (6) - Metoden er under vurdering hos NICE (UK) (7)
Metodevarsel	- Det foreligger minst et relevant metodevarsel (5,8)

4. Referanser

1. Blodkreftforeningen: <https://www.blodkreftforeningen.no/kronisk-lymfatisk-leukemi/>
2. Oncolex, småcellet lymfocytært lymfom <http://oncolex.no/Lymfom/Diagnoser/Non-Hodgkin-lymfom/Diagnoser/B-celle-lymfomer/Bakgrunn/Smacellet-lymfocytart?lg=print>
3. NHI: Kronisk lymfatisk leukemi <https://nhi.no/sykdommer/blod/blodkreft/kronisk-lymfatisk-leukemi/>
4. Nasjonalt handlingsprogram for maligne blodsykdommer: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/maligne-blodsykdommer-handlingsprogram>
5. <https://www.sps.nhs.uk/medicines/ibrutinib/> I
6. Ibrutinib as initial therapy in chronic lymphocytic leukemia: A systematic review and meta analysis <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31957067/>
7. Ibrutinib with venetoclax for untreated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (ID3860) [nettdokument]. Manchester, UK: National Institute for Health and Care Excellence. Awaiting development (GID-TA10746). [oppdatert 29.07.2021; lest 09.03.2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta10746/documents>
8. [Ibrutinib in combination with venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma – first line](#). Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2020. Health Technology Briefing NIHRIO ID: 24051.

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
13.05.2022	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden
*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no . Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.	

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2022_067

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Nasjonalt handlingsprogram for maligne blodsykdommer, sist oppdatert 2022

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn: Bente Bryhn
E-post: bente.bryhn@helsedir.no
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.7.2015 NEI ☐

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

Indikasjonsutvidelse

Saksnummer 113-22 Oppsummering fra sekretariatet

ID2022_068 Fenfluramin (Fintepla) til behandling av anfall assosiert med Lennox-Gastaut syndrom som tilleggshandling til andre antiepileptika hos pasienter 2 år og eldre. (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Indikasjonsutvidelse.
- Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos EMA. Metoden er godkjent av FDA i USA. Metoden er tilkjent orphan drug designation.
- Legemiddelform: Mikstur, oppløsning
- Lennox-Gastaut syndrom (LGS) er en av de mest alvorlige formene for epilepsi.
- I en tidligere metodevurdering har Legemiddelverket anslått at omtrent 370 pasienter over 2 år har diagnosen LGS i Norge i dag (5). Det er usikkert hvor mange av disse som vil være aktuelle for behandling med fenfluramin.
- Fenfluramin virker ved å frisetten serotonin og kan redusere krampeanfall ved at serotoninreseptorer i hjernen stimuleres.
- Epilepsien ved LGS er ofte svært resistent mot behandling med antiepileptiske legemidler, og å oppnå anfallsfrihet er nesten umulig. Mange pasienter med LGS bruker mange legemidler samtidig, og det er en utfordring å finne en balanse mellom anfallsreduksjon og bivirkninger. For noen pasienter kan det være aktuelt å forsøke ikke-farmakologisk behandling.
- Det er gitt ett oppdrag om metodevurdering av det samme virkestoff til en annen indikasjon i Nye metoder – se metode 2019_119. Metodevurderingen til ID2019_119 foreligger p.t ikke. Metode ID2018_081 Cannabidiol (Epidyolex) har en lignende indikasjon. Metode ID2018_081 er metodevurdert og beslutning foreligger (innført med start-/stoppkriterier).
- Identifisert en fase III-studie som er estimeres avsluttet i mars 2024, og en åpen forlengelsesstudie uten kontrollgruppe som estimeres avsluttet i april 2023.
- Legemiddelverket foreslår en hurtig metodevurdering vurdering.

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:

Helse Vest RHF: Ingen innspill.

Helse Nord RHF: Ingen innspill.

Helse Sør-Øst RHF: Ingen innspill.

Helse Midt Norge RHF: Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

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

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 01.02.2020. Indikasjonsutvidelse. Sjelden tilstand ved epilepsi.

Metodevarsel for legemiddel

1. Status og oppsummering

Fenfluramin (Fintepla) til behandling av anfall assosiert med Lennox-Gastaut syndrom som tilleggsbehandling til andre antiepileptika hos pasienter 2 år og eldre

1.1 Oppsummering*

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

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: N03AX26

Virkestoffnavn:
fenfluramin

Handelsnavn: Fintepla (1)

Legemiddelform:
Mikstur, oppløsning

MT-søker/innehaver:
Zogenix (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

Nevrologi

1.7 Bestillingsanbefaling

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

1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

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

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Lennox-Gastaut syndrom (LGS) er en av de mest alvorlige formene for epilepsi. Sykdommen er en alvorlig encefalopati som debuterer i barneårene, ofte i alder 1-8 år, med en topp rundt 3-5 års alder. De epileptiske anfallene ved LGS kan debutere uten kjent årsak. Hos de fleste finnes derimot en bakenforliggende årsak, for eksempel ulike typer skader eller svulster i hjernen. Epilepsien ved LGS karakteriseres av hyppige anfall av ulike typer. Anfallene medfører ofte plutselige fall og pasientene har ofte dårlig effekt av antiepileptika. Sykdommen er preget av progredierende kognitiv og motorisk svikt, der den epileptiske aktiviteten forårsaker og/eller forsterker den kognitive svikten. LGS har høy dødelighet, og tidlig død kan blant annet forårsakes av status epilepticus (langvarig epileptisk anfall som ikke går over av seg selv) (3,4).

I en tidligere metodevurdering har Legemiddelverket anslått at omtrent 370 pasienter over 2 år har diagnosen LGS i Norge i dag (5). Det er usikkert hvor mange av disse som vil være aktuelle for behandling med fenfluramin.

Dagens behandling

Epilepsien ved LGS er ofte svært resistent mot behandling med antiepileptiske legemidler, og å oppnå anfallsfrihet er nesten umulig. Mange pasienter med LGS bruker mange legemidler samtidig, og det er en utfordring å finne en balanse mellom anfallsreduksjon og bivirkninger (3,4).

I tillegg til anfallskuperende behandling med benzodiazepiner (med hensikt å stoppe det epileptiske anfall) brukes antiepileptiske legemidler forebyggende mot anfall. Det er flere typer antiepileptika som er vanlige å forsøke ved LGS; valproat, felbammat, lamotrigin, topiramid og rufinamid er noen av alternativene. I tillegg kan det for noen pasienter være aktuelt å forsøke ikke-farmakologisk behandling som ketogen diett, stimulering av vagusnerven, og ulike typer hjernekirurgi med mål om å redusere epileptisk aktivitet (3)

Virkningsmekanisme	Fenfluramin virker ved å frisette serotonin og kan redusere krampeanfall ved at serotoninreseptorer i hjernen stimuleres (6).
Tidligere godkjent indikasjon	Behandling av krampeanfall forbundet med Dravets syndrom som tilleggsbehandling til andre antiepileptika hos pasienter fra 2 års alder (6).
Mulig indikasjon	Behandling av anfall assosiert med Lennox-Gastaut syndrom som tilleggsbehandling til andre antiepileptika hos pasienter 2 år og eldre (1)
Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics	☐ Metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis) ☐ Metoden vil ikke medføre bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis) ☒ Det er på nåværende tidspunkt uavklart om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst en randomisert kontrollert klinisk studie:

Populasjon (n = antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter i alder 2-35 år med LGS, der fallanfall («drop seizures») ikke er tilstrekkelig kontrollert med antiepileptisk behandling n=296	Fenfluramin peroralt (mikstur) 0,2 eller 0,8 mg/kg/dag	Placebo som peroral løsning	Endring fra baseline i frekvens av fallanfall («drop seizures») etter 20 uker	NCT03355209 Fase III	Estimeres avsluttet mars 2024
Pasienter 2 år og eldre med en sjelden anfallsdiagnose (som epileptisk encefalopati) som har deltatt i en av de tidligere fenfluraminstudiene Estimert n=650	Fenfluramin peroralt (mikstur) opptil 0,8 mg/kg/dag	Ingen	Bivirkningsprofil og fysiologiske tester Viktige sekundære utfallsmål: Endring i frekvens av krampeanfall	NCT03936777 Åpen forlengelsesstudie	Estimeres avsluttet april 2023

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt	- Samme metode er bestilt til vurdering for andre indikasjoner: se Nye Metoder ID2019_111 Fenfluramin til behandling av epileptiske anfall ved Dravets syndrom - En annen metode er allerede metodevurdert for liknende indikasjon, og beslutning foreligger: se Nye Metoder ID2018_081 Cannabidiol (Epidyolex) - En annen metode er identifisert for liknende indikasjon (7)
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Det foreligger minst en relevant oversiktsartikkel for metoden (8) - Metoden er under vurdering hos National Institute for Health and Excellence (NICE) (9)
Metodevarsel	- Det foreligger minst to relevante metodevarsler (2, 10)

4. Referanser

- (1) Committee for medicinal products for human use (CHMP) - Draft agenda for the meeting on 19-22 April 2022, European Medicines Agency [oppdatert 19.04.2022]. Tilgjengelig fra: [Draft CHMP Agenda 19-22 April 2022 \(europa.eu\)](#)
- (2) Fenfluramine, SPS (Specialist Pharmacy Service) NHS [oppdatert mars 2022]. Tilgjengelig fra: [Fenfluramine – Medicines – SPS - Specialist Pharmacy Service – The first stop for professional medicines advice](#)
- (3) Lund et al., Lennox-Gastauts syndrom – forløp og behandling, Tidsskrift for den Norske Lægeforening, 2011, Vol: 131, Issue: 1, Page: 24-2 Tilgjengelig fra: [Lennox-Gastauts syndrom – forløp og behandling | Tidsskrift for Den norske legeforening \(tidsskriftet.no\)](#)
- (4) Lennox-Gastaut syndrome, Norsk helseinformatikk [oppdatert 04.02.2022]. Tilgjengelig fra: [Lennox-Gastauts syndrom - NHI.no](#)
- (5) Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste - ID2018_081 Cannabidiol (Epidyolex), Statens Legemiddelverk [oppdatert 18.05.2021]. Tilgjengelig fra: [ID2018_081 Cannabidiol Epidyolex Adjuvant kombinasjonsbehandling - hurtig metodevurdering - offentlig versjon.pdf \(nyemetoder.no\)](#)
- (6) Preparatomtale Fintepla, European Medicines Agency [oppdatert 04.11.2021]. Tilgjengelig fra: [Fintepla, INN-fenfluramine \(europa.eu\)](#)
- (7) [Rufinamide \(Inovelon\) som tilleggsbehandling ved epileptiske anfall forbundet med Lennox-Gastaut syndrom hos pasienter fra og med ett år](#). Oslo: MedNytt; 2017. Metodevarsel LM nr 104 2017.
- (8) Balagura G, Cacciatore M, Grasso EA, Striano P, Verrotti A. [Fenfluramine for the Treatment of Dravet Syndrome and Lennox-Gastaut Syndrome](#). CNS Drugs. 2020 Oct;34(10):1001-1007.
- (9) Fenfluramine hydrochloride for treating Lennox-Gastaut seizures in people aged 2 and over (ID1651) [nettdokument]. Manchester, UK: National Institute for Health and Care Excellence. In development (GID-TA10653). [oppdatert 13.05.2020; lest 09.03.2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10653>
- (10) [Fenfluramine hydrochloride for treatment of seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome](#). Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2019. Health Technology Briefing NIHRIO ID: 15020.

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
13.05.2022	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

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

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2022_068

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjeseekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:

E-post:

Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.2.2020 NEI ☐

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

Sjelden tilstand ved epilepsi, indikasjonsutvidelse

Saksnummer 114-22 Oppsummering fra sekretariatet

ID2022_069 Vadadustat til behandling av anemi hos voksne med kronisk nyresvikt (CKD) (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Nytt virkestoff.
- Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos EMA. Metoden er avslått av FDA i USA.
- Legemiddelform: Tablett, filmdrasjert.
- Vadadustat tilhører legemiddelgruppen hypoksiinduserbar faktor, prolylhydroksylase-hemmer (HIF-PHI). Legemidlet kan stimulere produksjonen av røde blodceller og Hb, samtidig som det kan føre til bedre jernopptak.
- Anemi vil si at tallet på antall røde blodceller er lavere enn normalt, og er en viktig følgesykdom til kronisk nyresvikt (CKD).
- Det er usikkert hvor mange pasienter i Norge som har anemi assosiert med kronisk nyresvikt, Ca 11 % av befolkningen har kronisk nyresykdom. Forekomsten av anemi er økende med stigende alvorlighetsgrad av nyresvikt.
- Det er identifisert seks fase III-studier hvor av fire er avsluttet og resultater er publisert.
- Legemiddelverket foreslår en forenklet metodevurdering.

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:

- Helse Vest RHF: Innspill (1) – se vedlegg.
-
- Helse Nord RHF: Ingen innspill.
-
- Helse Sør-Øst RHF: Innspill (1) – se vedlegg.
-
- Helse Midt Norge RHF: Ingen innspill.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Påvirker ingen nasjonale faglige retningslinjer/handlingsprogrammer.

Finansieringsdivisjonen: Nytt virkestoff, alternativ behandling er allerede plassert i spesialisthelsetjenesten.

Metodevarsel for legemiddel

1. Status og oppsummering

Vadadustat til behandling av anemi hos voksne med kronisk nyresvikt

1.1 Oppsummering*

Metoden omfatter et nytt virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos Det europeiske legemiddelkontoret (EMA) (1). Metoden er avslått av Food and Drug Administration (FDA)(1).

1.2 Kort om metoden	1.3 Metodetype	1.5 Finansieringsansvar	1.6 Fagområde
ATC-kode: B03XA Virkestoffnavn: Vadadustat Handelsnavn: - Legemiddelform: Tablett, filmdrasjert MT-søker/innehaver: Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd (1)	☒ Legemiddel ☐ Annet:	☒ Specialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd: blåresept ☐ Kommune ☐ Annet:	Blod og bloddannende organer
	1.4 Tag (merkna) ☐ Vaksine ☐ Avansert terapi (gen-/celleterapi) ☐ Medisinsk stråling ☐ Krever diagnostisk metode 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 Kommentar:	☒ Klinisk effekt relativ til komparator ☒ Sikkerhet relativ til komparator ☒ Kostnader / Ressursbruk ☐ Kostnadseffektivitet ☐ Juridiske konsekvenser ☐ Etske vurderinger ☐ Organisatoriske konsekvenser ☐ Annet		

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

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Anemi vil si at tallet på antall røde blodceller er lavere enn normalt, og er en viktig følgesykdom til kronisk nyresvikt (CKD). Hormonet erythropoietin blir dannet i nyrene som en respons på lavt oksygennivå i vevet og stimulerer beinmargen til å produsere røde blodceller. Kronisk nyresvikt gir en langsom nedgang i nyrefunksjon og nyreskaden kan føre til redusert produksjon av erythropoietin slik at en utvikler anemi. Jernmangel kan også være en medvirkende faktor (2). Kronisk nyresvikt blir delt inn i fem stadier etter økende alvorlighetsgrad. I Norge er det ca 11 % av befolkningen som har kronisk nyresykdom (3).

Det er usikkert hvor mange pasienter i Norge som har anemi assosiert med kronisk nyresvikt, men en amerikansk studie fant dobbelt så høy forekomst av anemi hos pasienter med kronisk nyresvikt som i den generelle befolkningen (15,4 vs 7,6 %). Forekomsten er økende med stigende alvorlighetsgrad av nyresvikt; 8 % hos personer med CKD grad 1 til mellom 50 – 87 % ved grad 5 (4).

Dagens behandling

Retningslinjer fra Helsedirektoratet beskriver at dersom andre årsaker til anemi er utelukket bør behandling med erythropoietin/EPO-behandling startes før Hb er lavere enn 10 g/dl (5). Metoksypolyetylenglykol-epoetin beta, darbepoetin alfa og epoetin zeta er alternative legemidler (6).

Virkningsmekanisme	Vadadustat tilhører legemiddelgruppen hypoksiinduserbar faktor, prolylhydroksylase-hemmer (HIF-PHI). Legemidlet virker ved å hindre nedbryting og øke aktiviteten av hypoksi-induserbarfaktor (HIF). Dette fører til erythropoietinproduksjon som videre stimulerer produksjonen av røde blodceller og Hb, samtidig som det kan føre til bedre jernopptak.
Tidligere godkjent indikasjon	-
Mulig indikasjon	Behandling av anemi hos pasienter med kronisk nyresvikt (på dialyse og ikke på dialyse) (1)
Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics	☐ Metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis) ☐ Metoden vil ikke medføre bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis) ☒ Det er på nåværende tidspunkt uavklart om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Populasjon (n = antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter ≥18 år med CKD og pågående dialyse- og ESA-behandling. n= 3554	Vadadustat	Darbepoetin alfa	Gjennomsnittlig endring i Hb fra baseline ved uke 36 Kardiovaskulære hendelser (MACE)	NCT02892149 INNO2VATE fase III	Avsluttet Resultater er publisert i Eckardt et al 2021
Voksne pasienter ≥18 år med CKD med nylig oppstartet dialyse. Ikke pågående ESA-behandling n= 369	Vadadustat	Darbepoetin alfa	Gjennomsnittlig endring i Hb fra baseline ved uke 36 Kardiovaskulære hendelser (MACE)	NCT02865850 INNO2VATE fase III	Avsluttet Resultater er publisert i Eckardt et al 2021
Voksne pasienter ≥18 år med CKD uten forventet oppstart av dialyse innen seks måneder. Pågående ESA-behandling. n= 1752	Vadadustat	Darbepoetin alfa	Gjennomsnittlig endring i Hb fra baseline ved uke 36 Kardiovaskulære hendelser (MACE)	NCT02680574 PRO2TECT Fase III	Avsluttet Resultater er publisert i Chertow et al 2021
Voksne pasienter ≥18 år med CKD uten forventet oppstart av dialyse innen seks måneder. Ikke pågående ESA-behandling. n=1761	Vadadustat	Darbepoetin alfa	Gjennomsnittlig endring i Hb fra baseline ved uke 36 Kardiovaskulære hendelser (MACE)	NCT02648347 PRO2TECT Fase III	Avsluttet Resultater er publisert i Chertow et al 2021
Barn mellom 4 måneder til 16 år diagnostisert med CKD, dialyseavhengig og ikke dialyseavhengig. n=71	Vadadustat en gang daglig	Ingen	Gjennomsnittlig endring i Hb fra baseline ved uke 21 – 28.	NCT05082571 CONVERSION Fase III	Rekrutterer
Voksne pasienter ≥18 år med CKD, mottatt dialyse og behandling med ESA. n=319	Vadadustat en gang daglig eller tre ganger ukentlig	Darbepoetin alfa	Gjennomsnittlig endring i Hb fra baseline ved uke 20 – 26.	NCT04313153 Fase III	Aktiv, rekrutterer ikke

3.2 Metodevurderinger og –varsel	
Metodevurdering - nasjonalt/lokalt	- Andre metoder er vurdert/bestilt til vurdering for samme indikasjon: se NyeMetoder ID2020_107 (Roxadustat)
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt	- Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt: (7-9) - Det foreligger minst en pågående metodevurdering: (10)
Metodevarsel	- Det foreligger minst et relevant metodevarsel(1) (11)

4. Referanser	
1. Specialist Pharmacy Service. Vadadustat 2016 [Available from: https://www.sps.nhs.uk/medicines/vadadustat/. 2. Helsedirektoratet. Anemi ved kronisk sykdom 2020 [updated 09.06.2020. Available from: https://nhi.no/sykdommer/blod/anemier/anemi-ved-kronisk-sykdom/. 3. al. PEE. Effekt og kostnadseffektivitet av ulike dialysemetoder hos pasienter med alvorlig nyresvikt i Norge: Folkehelseinstituttet; 2013 [updated 09.09.2014. Available from: https://www.fhi.no/publ/2013/effekt-og-kostnadseffektivitet-av-ulike-dialysemetoder-hos-pasienter-med-all/. 4. Stauffer ME, Fan T. Prevalence of anemia in chronic kidney disease in the United States. PLoS One. 2014;9(1):e84943. 5. Helsedirektoratet. Nedsatt nyrefunksjon og anemi 2019 [Available from: https://sykehusinnkjop.no/Documents/Legemidler/Avtaler%20og%20anbefalinger/2020/Anbefaling%20anemi%202011%20legemidler.pdf. 6. Sykehusinnkjøp aL. LIS anbefalinger anemi 2020 [Available from: https://sykehusinnkjop.no/Documents/Legemidler/Avtaler%20og%20anbefalinger/2020/Anbefaling%20anemi%202011%20legemidler.pdf. 7. Xiong L, Zhang H, Guo Y, Song Y, Tao Y. Efficacy and Safety of Vadadustat for Anemia in Patients With Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Pharmacol. 2021;12:795214. 8. Zheng Q, Yang H, Sun L, Wei R, Fu X, Wang Y, et al. Efficacy and safety of HIF prolyl-hydroxylase inhibitor vs epoetin and darbepoetin for anemia in chronic kidney disease patients not undergoing dialysis: A network meta-analysis. Pharmacol Res. 2020;159:105020. 9. Chen H, Cheng Q, Wang J, Zhao X, Zhu S. Long-term efficacy and safety of hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors in anaemia of chronic kidney disease: A meta-analysis including 13,146 patients. J Clin Pharm Ther. 2021;46(4):999-1009. 10. Manchester UNIfHaCEIdG-T. Vadadustat for treating anaemia in people with chronic kidney disease (ID3821) 2022 [Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10877. 11. Newcastle upon Tyne UNIO. Vadadustat for treating anaemia in chronic kidney disease 2021 [Available from: https://www.io.nihr.ac.uk/techbriefings/vadadustat-for-treating-anaemia-in-chronic-kidney-disease/.	

5. Versjonslogg	
5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
13.05.2022	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden
*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no. Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.	

Innspill til Nye metoder

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

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

ID2022_069 Vadadustat til behandling av anemi hos voksne med kronisk nyresvikt (CKD)	
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.	Renal anemi behandles i dag med ESA-preparat subkutant x 1 per måned eller hyppigere. Komparator bør være aktuell vinner av LIS anbud.
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.	Vadadustat og andre HIF inhibitorer vil ha en plass i behandling av renal anemi. Vil hos enkelte kunne erstatte dagens behandling. For enkelte pasienter vil per oral behandling være å foretrekke for injeksjonsbehandling.
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Aktuell behandling hos dialysepasienter. Ser ut til at kriterier for non-inferiority med tanke på kardiovaskulær safety ikke er møtt for pasienter med renal anemi som ikke er i dialyse.
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 universitetssjukehus	Medisinsk avdeling	Rannveig Skrunes, vikarierende seksjonsoverlege, seksjon for nyresjukdommar

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2022_069 Vadadustat til behandling av anemi hos voksne med kronisk nyresvikt (	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Diskutert i overlegekollegiet Nyremedisinsk avdeling OUS Preparatet har sin nytte fordi pasienter unngår stikking og det er enklere å lagre/ta med seg enn erythropoietin til sc bruk. Oss bekjent er det ingen som har vist kliniske tilleggseffekter.
Er det klinisk behov for metoden?	Nei, roxadustat, som også er til po-behandling av renal anemi er godkjent i Norge, Vadadustat er ikke godkjent av FDA grunnet dårligere effekt på anemi enn sc erythropoietin.
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Avdelingen deltok i fase-III studie vedr daprodustat, som er godkjent av FDA https://www.drugs.com/nda/daprodustat_220419.html
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Fordel med po behandling framfor s.c behandling
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Usikker
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Roxadustat
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Nei

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Aud-E Stenehjelm	Avdelingsleder, PhD	Nyremedisinsk avdeling Oslo universitetssykehus

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2022_069

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☐, siden(dato)..... NEI ☐

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

Nytt virkestoff, alternativ behandling er allerede plassert i spesialisthelsetjenesten

Saksnummer 115-22 Oppsummering fra sekretariatet

ID2022_070 Cemiplimab (Libtayo) i kombinasjon med platinumbasert kjemoterapi til førstelinjebehandling av voksne med ikke-småcellet lungekreft (NSCLC), uten EGFR-, ALK- eller ROS1-avvik, som har: - lokalavansert NSCLC som ikke er aktuelle for definitiv kjemoradioterapi, eller - metastatisk NSCLC (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Indikasjonsutvidelse.
- Beslutningsforum har tidligere besluttet å innføre virkestoffet til andre indikasjoner ([ID2018_099](#) og [ID2021_007](#)). Virkestoffet er også under metodevurdering ([ID2021_008](#) (NSCLC) og [ID2022_023](#)).
- Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller USA, men er under vurdering hos EMA og FDA.
- Legemiddelform: Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.
- Cemiplimab er et fullstendig humanisert immunglobulin G4 (IgG4) monoklonalt antistoff som binder seg til programmert celledød-1 (PD-1)-reseptoren, og blokkerer dens interaksjon med ligandene PDL1 og PD-L2.
- Det var 3 331 nye tilfeller av lungekreft i Norge i 2020. Ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) utgjør ca. 85 % av tilfellene.
- Det er identifisert en randomisert fase III-studie med to deler estimert avsluttet i mai 2023.
- Legemiddelverket foreslår en forenklet metodevurdering.

Innspill fra firma

- Innspill fra MSD som markedsfører Keytruda.
- MSD støtter forslaget om en forenklet vurdering via spor B for å få en nøyte dokumentert vurdering av ID2022_070 vs. dagens standard behandling i Norge for pasienter med metastatisk ikke-småcellet lungekreft, på bakgrunn av komplekse ulikheter i studiene som ligger til grunn for indikasjonsutvidelsene til denne pasientpopulasjonen. Det er ikke klart for MSD om det er spor A eller B som foreslås i metodevarselet.
- Pembrolizumab (Keytruda) med og uten kombinasjon med kjemoterapi er i dag standardbehandling og komparator for indikasjonen metodevarselet omfatter. Dette gjelder pasienter med både ikke-plateepitelkarsinom og plateepitelkarsinom ikke-småcellet lungekreft i metastatisk stadium. Studiene som ligger til grunn for indikasjonene til pembrolizumab innen behandlingsområdet er Keynote-189 og Keynote-407.
- Firma bemerker at overlevelse ved 12 måneder for gruppene som mottok placebo + kjemoterapi var forskjellige. Keynote studiene inkluderte pasienter i stadium IV med en samlet overlevelse på 49% etter 1 år. Keynote studiene tillot cross-over til pembrolizumab-armen. Henholdsvis 57% og 51% av pasientene i placeboarmene i KN-189 og KN-407 krysset senere over til aktiv behandling med pembrolizumab.
- Keynote studiene har modne data og 4 til 5 års resultater for overlevelse foreligger. Keynote studiene inkluderte store pasientgrupper, KN-189 inkluderte 616 pasienter med ikke-plateepitelkarsinom, og KN-407 inkluderte 559 pasienter med plateepitelkarsinom.
- Keynote studiene inkluderte brede pasientkohorter med hensyn til kjønn og pasienter med hjernemetastaser.

- MSD foreslår at det gjøres en vurdering via spor B.

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:

Helse Vest RHF: Innspill (1) – se vedlegg.

Helse Nord RHF: Ingen innspill.

Helse Sør-Øst RHF: Ingen innspill.

Helse Midt Norge RHF: Ingen innspill.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Kan påvirke Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom (23.12.2021). Helsedirektoratet ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret er plassert hos RHF-ene fra 1.11.2018. Indikasjonsutvidelse.

Metodevarsel for legemiddel

1. Status og oppsummering

Cemiplimab (Libtayo) i kombinasjon med platinumbasert kjemoterapi til førstelinjehandling av voksne med ikke-småcellet lungekreft (NSCLC), uten EGFR-, ALK- eller ROS1-avvik, som har:

- lokalavansert NSCLC som ikke er aktuelle for definitiv kjemoradioterapi, eller
- metastatisk NSCLC

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).

1.2 Kort om metoden	1.3 Metodetype	1.5 Finansieringsansvar	1.6 Fagområde
ATC-kode: L01FF06 Virkestoffnavn: cemiplimab Handelsnavn: Libtayo Legemiddelform: konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning MT-søker/innehaver: Regeneron Ireland (2)	☒ Legemiddel ☐ Annet: 1.4 Tag (merknad) ☐ Vaksine ☐ Avansert terapi (gen-/celleterapi) ☐ Medisinsk stråling ☐ Krever diagnostisk metode eller medisinsk utstyr ☐ Annet:	☒ Specialisthelsetjenesten ☐ 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 Kommentar:	☒ Klinisk effekt relativ til komparator ☒ Sikkerhet relativ til komparator ☒ Kostnader / Ressursbruk ☐ Kostnadseffektivitet Kommentar: ☐ Juridiske konsekvenser ☐ Ethiske vurderinger ☐ Organisatoriske konsekvenser ☐ Annet		

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

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

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 tilfellene. NSCLC deles videre inn i plateepitelkarsinom, adenokarsinom og storcellet karsinom (3). Røyking er den dominerende risikofaktoren for utvikling av lungekreft, og i Norden regner en med at røyking forklarer 80-90 % av lungekrefttilfellene (4).

Pasienter med NSCLC testes for PD-L1 (programmed cell death ligand 1)-uttrykk, og alle pasienter utenom plateepitelkarsinomgruppen testes for EGFR (epidermal vekstfaktorreseptor)-, ALK (anaplastisk lymfom kinase)- og ROS1 (c-ros oncogene 1)-mutasjoner (5).

Lungekreft er den hyppigst forekommende kreftformen i Norge etter prostatakreft og brystkreft, og er i tillegg den kreftformen som tar flest liv (6). I 2020 var det 3 331 nye tilfeller av lungekreft på landsbasis, med en lik kjønnsfordeling (7).

Dagens behandling

Det foreligger et nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft sist oppdatert i 2021 (5). For NSCLC i stadium I-III kan kirurgi eller strålebehandling være kurativt (som vil si at behandlingen medfører at sykdommen helbredes). Denne behandlingen kan også kombineres med kjemoterapi eller immunterapi.

De fleste pasientene med NSCLC blir imidlertid diagnostisert i et sykdomsstadium der det ikke er mulig med kurativ behandling, enten på grunn av at kreftutviklingen er i stadium IV, eller på et tidligere stadium med andre faktorer som gir dårlig prognose. Behandlingsalternativer er strålebehandling og/eller medikamentell behandling. Hos pasienter med ikke-plateepitelkarsinom uten EGFR-, ROS1- eller ALK-mutasjoner anbefales kombinasjonsbehandling med immunterapi (pembrolizumab) og kjemoterapi som førstelinjebehandling, eventuelt immunterapi alene. EGFR-, ALK- eller ROS1-positive pasienter bør tilbys målrettet behandling. Hos pasienter med plateepitelkarsinom med PD-L1-uttrykk på minst 50 % er gjeldende anbefaling monoterapi med pembrolizumab. Hvis PD-L1-uttrykket er på under 50 % anbefales kombinasjonsbehandling med pembrolizumab og kjemoterapi (5).

Virkningsmekanisme

Cemiplimab er et fullstendig humanisert immunglobulin G4 (IgG4) monoklonalt antistoff som binder seg til programmert celledød-1 (PD-1)-reseptoren, og blokkerer dens interaksjon med ligandene PDL1 og PD-L2. Binding av PD-1 til ligandene PD-L1 og PD-L2 som uttrykkes på antigenpresenterende celler, og som kan uttrykkes på tumorceller og/eller andre celler i tumorens mikromiljø, resulterer i hemming av T-cellefunksjon, som proliferasjon, cytokinsekresjon og cytotoksisk aktivitet. Cemiplimab potenserer T-celleresponser, inkludert anti-tumorresponser, gjennom blokkering av PD-1-binding til ligandene PD-L1 og PD-L2 (8).

Tidligere godkjent indikasjon

- Som monoterapi til behandling av voksne med metastatisk eller lokalavansert kutant plateepitelkarsinom (mSCC eller laSCC) som ikke er egnet for kurativ kirurgi eller kurativ strålebehandling.
- Som monoterapi til behandling av voksne med lokalt fremskredet eller metastatisk basecellekarsinom (laBCC eller mBCC), som har gått videre med eller er intolerante overfor en «hedgehog-hemmer» (HHI).
- Som monoterapi til førstelinjebehandling av voksne med ikke-småcellet lungekreft (NSCLC), som uttrykker PD-L1 (≥ 50 % tumorceller), uten EGFR-, ALK- eller ROS1-avvik, som har: - lokalt fremskredet NSCLC som ikke er kandidater for definitiv kjemostråling, eller - metastatisk NSCLC (8).

Mulig indikasjon

Cemiplimab (Libtayo) i kombinasjon med platinumbasert kjemoterapi til førstelinjebehandling av voksne med ikke-småcellet lungekreft (NSCLC), uten EGFR-, ALK- eller ROS1-avvik, som har: - lokalavansert NSCLC som ikke er aktuelle for definitiv kjemoradioterapi, eller - metastatisk NSCLC (2).

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

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

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Populasjon (n = antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter med NSCLC med: - stadium IIIB eller IIIC sykdom, og som ikke er aktuelle for definitiv kjemoradioterapi - stadium IV sykdom, som ikke tidligere har mottatt behandling for tilbakevendende eller metastatisk NSCLC. I del 1 av studien måtte pasientene ha PD-L1-uttrykk < 50 %. (n = 790)	<u>Del 1 av studien:</u> Cemiplimab + kjemoterapi eller Cemiplimab + kjemoterapi + ipilimumab <u>Del 2 av studien:</u> Cemiplimab + kjemoterapi	<u>Del 1 av studien:</u> Kjemoterapi <u>Del 2 av studien:</u> Placebo + kjemoterapi	Primært utfallsmål: totaloverlevelse (OS) Sekundære utfallsmål: inkluderer progresjonsfri overlevelse (PFS), objektiv responsrate, varighet av respons, sikkerhet og livskvalitet	NCT03409614 EMPOWER-LUNG 3 Randomisert, fase III-studie med 2 deler: Del 1: open label Del 2: dobbeltblind	Studien pågår. Estimeres avsluttet mai 2023.

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Samme metode er vurdert/bestilt til vurdering for andre indikasjoner: se NyeMetoder ID2018_099, ID2021_007, og ID2022_023, og for en liknende indikasjon: se NyeMetoder ID2021_008. - Det finnes mange andre metoder som er vurdert/bestilt til vurdering innenfor førstelinjebehandling av lokalavansert eller metastatisk NSCLC.
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Det foreligger minst én relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (9).
Metodevarsel	- Det foreligger minst to relevante metodevarsler (1, 10).

4. Referanser

- (1) Cemiplimab, Specialist Pharmacy Service. [publisert 23. september 2017]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/cemiplimab/#:~:text=cemiplimab>
- (2) Committee for medicinal products for human use (CHMP) Minutes for the meeting on 24-27 January 2022, European Medicines Agency. [publisert 11. mars 2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/chmp/chmp-agendas-minutes-highlights#minutes-section>
- (3) Lungekreft, Kreftlex. [lest 08. april 2022]. Tilgjengelig fra: <https://kreftlex.no/Lunge>
- (4) Lungekreft, Store medisinske leksikon. [oppdatert 14. november 2021]. Tilgjengelig fra: <https://sml.snl.no/lungekreft>
- (5) Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom, Helsedirektoratet. [oppdatert 23. desember 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/lungekreft-mesoteliom-og-thymom-handlingsprogram>
- (6) Kreft i Norge, Kreftregisteret. [oppdatert 21. september 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.kreftregisteret.no/Temasider/om-kreft/>
- (7) Lungekreft, Kreftregisteret. [oppdatert 21. september 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.kreftregisteret.no/Temasider/kreftformer/Lungekreft/>
- (8) Preparatomtale Libtayo, Statens legemiddelverk. [oppdatert 04. februar 2022]. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/libtayo-epar-product-information_no.pdf
- (9) Cemiplimab with chemotherapy for untreated advanced or metastatic non-small-cell lung cancer [ID3949], National Institute for Health and Care Excellence. [lest 08. april 2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta10907>
- (10) Cemiplimab in combination with chemotherapy for advanced or metastatic non-small cell lung cancer – first-line, NIHR Innovation Observatory. [lest 08. april 2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.io.nihr.ac.uk/techbriefings/cemiplimab-in-combination-with-chemotherapy-for-advanced-or-metastatic-non-small-cell-lung-cancer-first-line/>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
13.05.2022	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden
*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no . Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.	

20Nye metoder: Innspill til metoder (forslag/metodevarsler/oppdrag)

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

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

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

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

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

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

1.Hvilken metode gjelder innspillet?	
Metodens ID nummer*:	ID2022_070
Metodens tittel:	Cemiplimab (Libtayo) – Indikasjon V Cemiplimab (Libtayo) i kombinasjon med platinumbasert kjemoterapi til førstelinjebehandling av voksne med ikke-småcellet lungekreft (NSCLC), uten EGFR-, ALK- eller ROS1-avvik, som har: - lokalavansert NSCLC som ikke er aktuelle for definitiv kjemoradioterapi, eller - metastatisk NSCLC

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

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Navn	Søren Toksvig Klitkou
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	MSD (Norge) AS
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	Soren.klitkou@merck.com

3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)
MSD støtter forslaget om en forenklet vurdering via spor B for å få en nøye dokumentert vurdering av ID2022_070 vs. dagens standard behandling i Norge for pasienter med metastatisk ikke-småcellet lungekreft, på bakgrunn av komplekse ulikheter i studiene som ligger til grunn

for indikasjon utvidelsene til denne pasientpopulasjonen. Det er ikke klart for MSD om det er spor A eller B som foreslås i metodevarselet.

Pembrolizumab (Keytruda) med og uten kombinasjon med kjemoterapi er i dag standardbehandling og komparator for indikasjonen metodevarselet omfatter. Dette gjelder pasienter med både ikke-plateepitelkarsinom og plateepitelkarsinom ikke-småcellet lungekreft i metastatisk stadium. Studiene som ligger til grunn for indikasjonene til pembrolizumab innen behandlingsområdet er Keynote-189 og Keynote-407.

Vi bemerker at overlevelse ved 12 måneder for gruppene som mottok placebo + kjemoterapi var forskjellige. Keynote studiene inkluderte pasienter i stadium IV med en samlet overlevelse på 49% etter 1 år. Keynote studiene tillot cross-over til pembrolizumab-armen. Henholdsvis 57% og 51% av pasientene i placeboarmene i KN-189 og KN-407 krysset senere over til aktiv behandling med pembrolizumab.

Keynote studiene har modne data og 4 til 5 års resultater for overlevelse foreligger. Keynote studiene inkluderte store pasientgrupper, KN-189 inkluderte 616 pasienter med ikke-plateepitelkarsinom, og KN-407 inkluderte 559 pasienter med plateepitelkarsinom. Keynote studiene inkluderte brede pasientkohorter med hensyn til kjønn og pasienter med hjernemetastaser.

MSD foreslår at det gjøres en vurdering via spor B.

Nærmere informasjon om metoden og innspill til PICO*

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

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

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

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

Beskriv kortfattet:

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

Beskriv kortfattet:

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

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

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

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

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

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

10. Andre kommentarer

11. Interesser og eventuelle interessekonflikter

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

Beskriv kortfattet: MSD (Norge) AS markedsfører Keytruda.

Innspill til Nye metoder

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

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

ID2022_070 Cemiplimab (Libtayo) i kombinasjon med platinumbasert kjemoterapi til førstelinjebehandling av voksne med ikke-småcellet lungekreft (NSCLC), uten EGFR-, ALK- eller ROS1-avvik, som har: - lokalavansert NSCLC som ikke er aktuelle for definitivt kjemoradioterapi, eller - metastatisk NSCLC	
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.	Kombinasjon med platinumbasert kjemoterapi+ immunoterapi (keytruda) Ideelt skulle det være dagens standard behandling (se over) men i praksis med platinumbasert kjemoterapi kombinasjoner. Metoden er bestilt/til vurdering for andre indikasjoner bla ID2021_008 som førstelinjebehandling av lokalavansert eller metastatisk NSCLC med PD-L1 > 50%.
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? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	Ja. Det er behov for alternativ likeverdig eller bedre behandling. Det brukes i stedet for Keytruda i dagens platinumbasert kjemoterapi kombinasjon. Metoden kan ha sentral rolle ift å finne minst likeverdig/evt. bedre og billigere alternativ til dagens behandling.
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Ca. pulm i avansert stadium III og st. IV er den store gruppen ved lungekreft (ca 1500 pasienter).
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	Fase III er ikke publisert ennå på denne indikasjon. Forventes ferdig 2023.

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

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
Stavanger Universitetssykehus	Lunge	Tesfaye Madebo, Overlege , dr.med

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2022_070

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

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

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom (23.12.2021)

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

Metoden vil ikke medføre bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis).

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

Navn: Seniorrådgiver Borghild Svorken
E-post: borghild.svorken@helsedir.no
Tlf.: 98822164

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.11.2018 NEI ☐

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

Indikasjonsutvidelse

Saksnummer 116-22 Oppsummering fra sekretariatet

ID2022_071 Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med platinumbasert kjemoterapi til neoadjuvant behandling av voksne med resektabel stadium IB-IIIa ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarsllet:

- Indikasjonsutvidelse.
- Beslutningsforum har tidligere besluttet å innføre virkestoffet (se bl.a. [ID2016_075](#), [ID2019_022](#)).
- Metoden er under vurdering hos EMA. Metoden er godkjent av FDA i USA.
- Legemiddelform: konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.
- Nivolumab er et humanisert monoklonalt IgG4-antistoff som binder seg til programmert celledød-1 (PD-1)-reseptor og blokkerer dens interaksjon med PD-L1 og PD-L2.
- Det er usikkert hvor mange norske pasienter som vil være aktuelle for metoden, men ifølge tall fra Kreftregisteret ble 360 pasienter i stadium IB-IIIa operert for lungekreft i 2020.
- Det er indentifisert en randomisert, åpen fase III-studie. Studien pågår, resultater er publisert.
- Legemiddelverket foreslår en hurtig metodevurdering.

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:

- Helse Vest RHF: Innspill (1) – se vedlegg.
-
- Helse Nord RHF: Ingen innspill.
-
- Helse Sør-Øst RHF: Ingen innspill.
-
- Helse Midt Norge RHF: Ingen innspill.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Kan påvirke Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom (23.12.2021). Helsedirektoratet ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret er plassert hos RHF-ene siden 1.5.2017. Overført fra folketrygden, indikasjonsutvidelse.

Metodevarsel for legemiddel

1. Status og oppsummering

Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med platinumbasert kjemoterapi til neoadjuvant behandling av voksne pasienter med resektabel stadium IB-IIIa ikke-småcellet lungekreft (NSCLC)

1.1 Oppsummering*

Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden er godkjent i USA, og er under vurdering hos Det europeiske legemiddelkontoret (EMA) (1).

1.2 Kort om metoden	1.3 Metodetype	1.5 Finansieringsansvar	1.6 Fagområde
ATC-kode: L01FF01 Virkestoffnavn: nivolumab Handelsnavn: Opdivo Legemiddelform: konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning MT-søker/innehaver: Bristol-Myers Squibb (2)	☒ 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; Lungekreft
1.7 Bestillingsanbefaling	1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering		
Metodevurderinger ☐ Fullstendig metodevurdering ☒ Hurtig metodevurdering (CUA) ☐ Forenklet vurdering ☐ Avvente bestilling ☐ Ingen metodevurdering Kommentar:	☒ Klinisk effekt relativ til komparator ☒ Sikkerhet relativ til komparator ☒ Kostnader / Ressursbruk ☒ Kostnadseffektivitet ☐ Juridiske konsekvenser ☐ Etske vurderinger ☐ Organisatoriske konsekvenser ☐ Annet		

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

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Lungekreft er den nest hyppigste kreftformen i Norge etter prostatakreft/brystkreft. Det ble i 2020 registrert 3331 nye tilfeller av lungekreft i Norge, som utgjør ca. 10 % av alle nye krefttilfeller. Det er nå omtrent like mange kvinner og menn som får lungekreft og median alder er ca. 72 år. Fem års relativ overlevelse er 31 % for kvinner og 25 % for menn (3). Røyking er den viktigste risikofaktoren for utvikling av lungekreft og står for 80 – 90 % av tilfellene, mens andre risikofaktorer er radon, asbest og luftforurensning. Symptomer kan være hoste, kortpustethet, blod i spyttet, luftveisinfeksjoner og smerter i brystet. Ofte oppdages også sykdommen tilfeldig ved røntgenbilde av lungene i forbindelse med antatt lungebetennelse (4).

Lungekreft deles inn i småcellet (SCLC) og ikke-småcellet (NSCLC) lungekreft, hvor NSCLC utgjør ca. 85 % av tilfellene. Sykdommen klassifiseres i stadier, fra stadium I (minst sykdom) til stadium IV (mest utbredt sykdom). Inndelingen gjøres ut fra størrelsen på svulsten, og om den har spredd seg til lymfeknuter eller andre organer (4). Det er usikkert hvor mange norske pasienter som vil være aktuelle for metoden, men ifølge tall fra Kreftregisteret ble 360 pasienter i stadium IB-IIIA operert for lungekreft i 2020 (5).

Dagens behandling

Det foreligger nasjonale behandlingsretningslinjer for lungekreft oppdatert i 2021 (6). Kirurgi eller stråleterapi kan gi helbredelse ved NSCLC i stadium I-III. Kirurgi anbefales hos pasienter i tidlige stadier hvor kreften kan fjernes (er resektabel) og utføres hos rundt 25 % av pasientene med NSCLC. Hos inoperable pasienter er stråling aktuelt. I stadium I anbefales kirurgi alene, mens i stadium II anbefales kirurgi sammen med adjuvant behandling (kjemoterapi etter kirurgien) hos pasienter under 70 år. Anbefalt adjuvant behandling er cisplatin + pemetreksed (ved ikke-plateepitelcellekarsinom) eller cisplatin + vinorelbin (ved plateepitelcellekarsinom). De fleste pasienter i stadium III behandles med kjemoradioterapi (stråling + kjemoterapi), men kirurgi kan også være aktuelt hos noen pasienter. Neoadjuvant behandling (kjemoterapi før kirurgi) gis ikke som del av standard behandling i dag (6).

Virkningsmekanisme

Nivolumab er et humanisert monoklonalt IgG4-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, og blokkering av PD-1-reseptor fører til forsterket T-cellemediert immunrespons mot kreftsvulsten (7).

Tidligere godkjent indikasjon

Opdivo i kombinasjon med ipilimumab og to sykluser med platinabasert kjemoterapi er indisert til førstelinjebehandling av metastatisk NSCLC hos voksne som har tumorer uten sensitiviserende EGFR-mutasjoner eller ALK-translokasjoner. Opdivo som monoterapi er indisert til behandling av lokalavansert eller metastatisk NSCLC etter tidligere kjemoterapi hos voksne. Opdivo er også indisert til behandling av malignt pleuralt mesoteliom, melanom, nyrecellekarsinom, Hodgekins lymfom, plateepitelkreft i hode og hals, urotelialt karsinom, kolorektalkreft, kreft i øsofagus eller gastroøsofageale overgang og adenokarsinom i ventrikkle, gastroøsofageal overgang eller øsofagus. Se preparatomtalen for fullstendige indikasjoner (7).

Mulig indikasjon

Nivolumab i kombinasjon med platinumbasert kjemoterapi til neoadjuvant behandling av voksne pasienter med resektabel stadium IB-IIIA ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) (2).

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

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

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Populasjon (n = antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter (> 18 år) med tidlig stadium (IB-IIIa) resektabel NSCLC (n = 505)	Neoadjuvant behandling med: nivolumab + kjemoterapi (platedublett som inkluderte følgende avhengig av histologi; cisplatin, gemcitabin, pemetreksed, karboplatin, paklitaksel) eller nivolumab + ipilimumab	Neoadjuvant behandling med: kjemoterapi (platedublett som inkluderte følgende avhengig av histologi; cisplatin, vinorelbin, gemcitabin, docetaksel, pemetreksed, karboplatin, paklitaksel)	<u>Primært:</u> EFS (event-free survival), pCR (patologisk komplett respons) <u>Sekundære:</u> OS (total overlevelse), tid til død eller fjernmetastaser, ++	NCT02998528 CheckMate-816 Randomisert, åpen, fase III-studie	Pågår, rekruttering avsluttet. Resultater publisert.

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt	- Samme metode er vurdert ved andre indikasjoner ved NSCLC, se NyeMetoder ID2016_075 , ID2019_022 , ID2020_056
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Det foreligger minst to relevante internasjonale systematiske oversikter (8, 9). - Metoden er under vurdering i Storbritannia (10).
Metodevarsel	- Det foreligger minst to relevante metodevarsler (1, 11).

4. Referanser

1. Nivolumab: Opdivo · Early stage IB–IIIA non-small cell lung cancer (NSCLC) - neoadjuvant therapy with chemotherapy [nettdokument]. Specialist Pharmacy Service, NHS. [oppdatert mars 2022; lest 11.04.2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/nivolumab/>
2. Agenda til CHMP-møte april 2022. European Medicines Agency. Lest 19.04.2022. Tilgjengelig fra: [Draft CHMP Agenda 19-22 April 2022 \(europa.eu\)](#)
3. Lungekreft, temaside. Kreftregisteret. (oppdatert 21. september 2021). Tilgjengelig fra: <https://www.kreftregisteret.no/Temasider/kreftformer/Lungekreft/>
4. Lungekreft. HelseNorge. Oppdatert november 2020. Tilgjengelig fra: [Lungekreft - helsenorge.no](#)
5. Årsrapport 2020. Nasjonalt kvalitetsregister for lungekreft. Kreftregisteret. Tilgjengelig fra: [arsrapport-nasjonalt-kvalitetsregister-for-lungekreft-2020.pdf \(kreftregisteret.no\)](#)
6. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom. Helsedirektoratet. Utgitt 12/2021. Tilgjengelig fra: [Lungekreft, mesoteliom og thymom - handlingsprogram - Helsedirektoratet](#)
7. Preparatomtale Opdivo. Statens legemiddelverk. Tilgjengelig fra: [Opdivo, INN-nivolumab \(europa.eu\)](#)
8. Jiang J, Wang Y, Gao Y, Sugimura H, Minervini F, Uchino J, et al. [Neoadjuvant immunotherapy or chemioimmunotherapy in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis](#). Transl Lung Cancer Res. 2022 Feb;11(2):277-294.
9. Zhao Z, Gao Y, Xue Q, Gao S, He J. [Safety and Efficacy of Neoadjuvant Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Patients with Resectable Non-small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review](#). Target Oncol. 2021 Jul;16(4):425-434
10. Nivolumab with chemotherapy for neoadjuvant treatment of early non-small-cell lung cancer (ID3757) [nettdokument]. Manchester, UK: National Institute for Health and Care Excellence. In development (GID-TA10222). [oppdatert 25.02.2021; lest 07.04.2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10632/documents>
11. [Nivolumab in combination with chemotherapy for early-stage non-small cell lung cancer – neoadjuvant](#). Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2020. Health Technology Briefing NIHRIO ID: 28077

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
13.05.2022	Laget metodevarsel*
30.05.2022	Rettet opp feil
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden
*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no . Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.	

Innspill til Nye metoder

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

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

ID2022_071 Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med platinumbasert kjemoterapi til neoadjuvant behandling av voksne med resektabel stadium IB-IIIA ikke-småcellet lungekreft (NSCLC)	
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.	Kirurgi eller stråleterapi/stereotaksi med eller uten kjemoterapi avhengig av stadium. Komparator må være dagens behandling (kirurgi eller stråling med eller uten kjemoterapi). Også vurdert for andre indikasjoner ID2016_075, ID2019_022, ID2020_056
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 ny metode for å forbedre sjansen for vellykket kirurgisk behandling og redusere kreftresidiv. (Bedre operabilitet (Loco-regional down staging) og fjerne mikrometastaser) -Det er i tillegg til standard behandling. -Metoden kan ha sentral rolle ift å finne bedre alternativer til dagens behandling, for noen av pasientene.
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Det er ca 1400 pasienter
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	• Avventer langtidsoverlevelse, men rel god respons og ofte godt tolerert behandling • Mangler fortsatt gode biomarkører for å skille respondere fra ikke-respondere • Mulig ulemper for pasienter pga forsinkelse ift operasjon og dessverre får noen progresjon.
For metoder som ikke er legemidler (utstyr/prosedyrer) -Er du kjent med om det finnes leverandører av tilsvarende metoder/utstyr?	Bristol Myers Squibb

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
Stavanger Universitetssykehus	Lungeavdeling	Tesfaye Madebo Overlege. dr.med

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2022_071

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

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

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom (23.12.2021)

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

Det gjøres allerede molekylær kartlegging preoperativt (reflekstesting inkl PD-L1/ALK/EGFR) slik at krysset bør settes ved "Metoden vil ikke medføre bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis).

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

Navn: Seniorrådgiver Borghild Svorken

E-post: borghild.svorken@helsedir.no

Tlf.: 98822164

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.5.2017 NEI ☐

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

Overført fra folketrygden, indikasjonsutvidelse

Saksnummer 117-22 Oppsummering fra sekretariatet

ID2022_072 Infigratinib til behandling av voksne med tidligere behandlet ikke-resektebar lokalavansert eller metastatisk kolangiokarsinom (gallegangskreft) (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Nytt virkestoff.
- Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos EMA. Metoden er godkjent av FDA i USA. Metoden er tilkjent orphan drug designation.
- Legemiddelform: Kapsel, hard.
- Infigratinib virker ved å blokkere reseptorer som kalles fibroblast growth factor receptors (FGFR). FGFR finnes i flere kreftceller og spiller en rolle i vekst og spredning av disse.
- Kolangiokarsinom er en sjelden type kreft. Det antas at mellom 3-7 pasienter per år vil ha kolangiokarsinom FGFR2+, men estimatene er usikre.
- Identifisert en fase II-studie som er avsluttet (resultater foreligger), og en fase III-studie estimert avsluttet i januar 2026.
- Legemiddelverket foreslår en forenklet metodevurdering.

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:

- Helse Vest RHF: Ingen innspill.
-
- Helse Nord RHF: Ingen innspill.
-
- Helse Sør-Øst RHF: Innspill (1) – se vedlegg.
-
- Helse Midt Norge RHF: Ingen innspill.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Det er ikke et nasjonalt handlingsprogram, men det er under arbeid. Helsedirektoratet ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Nytt virkestoff mot kreft, sjelden tilstand.

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Infigratinib til behandling av voksne med tidligere behandlet ikke-resektabel lokalavansert eller metastatisk kolangiokarsinom (gallegangskreft)

1.1 Oppsummering*

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

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: L01E
Virkestoffnavn: infigratinib
Handelsnavn: -
Legemiddelform: kapsel, hard
MT-søker/innehaver:
Helsinn Birex
Pharmaceuticals Limited (1)

1.3 Metodetype

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

1.4 Tag (merknad)

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

1.5 Finansieringsansvar

☒ Spesialisthelsetjenesten
☐ Folketrygd: blåresept
☐ Kommune
☐ Annet:

1.6 Fagområde

Kreft; Mage og tarm

1.7 Bestillingsanbefaling

Metodevurderinger

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

Kommentar:

1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

Kommentar:

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

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Kolangiokarsinom eller gallegangskreft/galleveiskreft er en svulst som oppstår i slimhinnen i galletreet, enten inne i leveren (intrahepatisk kolangiokarsinom) eller vanligere utenfor (ekstrahepatisk kolangiokarsinom (3). Vanlige symptomer er gulsott og smerter (4). Kolangiokarsinom er en sjelden type kreft, men den er vanligere hos folk som også har ulcerøs kolitt, Crohns sykdom eller medfødte gallesykdommer (5). Den viktigste disponerende faktoren er sykdommen primær skleroserende kolangitt. Det angis at 10-20 prosent av de som har primær skleroserende kolangitt, utvikler gallegangskreft (3).

Det oppdages mellom 50 og 100 kolangiokarsinomer per år i Norge (6). Antall nye tilfeller i Norge i 2020 var 84 menn og 95 kvinner. Hyppigst forekommer tilstanden blant personer i 50-70 års alder (4). Det antas at mellom 3-7 pasienter per år vil ha kolangiokarsinom FGFR2+, men estimatene er usikre (7).

Dagens behandling

Det foreligger ikke nasjonale behandlingsretningslinjer for behandling av kolangiokarsinom, men det foreligger pakkeforløp for galleveiskreft (8). De medisinske anbefalingene bygger på de britiske guidelinen (BASL, GUT 2002;51:1-9) og føringer fra HPB seksjonen i Norsk Gastrointestinal Cancer Gruppe (NGICG) (8).

Behandlingen avhenger først og fremst av kreftsvulstens størrelse, plassering og om sykdommen har spredt seg. Allmenntilstanden spiller også en rolle for hvilken behandling man kan få. Kirurgi, cellegift og strålebehandling er de vanlige behandlingsformene, i tillegg til symptomlindrende behandling (4). Kirurgi er eneste kurative behandling. Cellegift eller strålebehandling brukes i en viss utstrekning i tillegg til kirurgisk behandling, men oftest er slik behandling mest aktuelt som lindrende behandling (4,6).

Virkningsmekanisme	Infigratinib virker ved å blokkere reseptorer som kalles fibroblast growth factor receptors (FGFR). FGFR finnes i flere kreftceller og spiller en rolle i vekst og spredning av disse. Ved at infigratinib blokkerer FGFR forventes det at vekst og spredning av tumor reduseres (2).
Tidligere godkjent indikasjon	-
Mulig indikasjon	Til behandling av kolangiokarsinom med (FGFR2)-fusjon eller annen rearrangering (2).
Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics	☐ Metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis) ☐ Metoden vil ikke medføre bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis) ☒ Det er på nåværende tidspunkt uavklart om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter med avansert eller metastatisk kolangiokarsinom med FGFR2-fusjon eller annen rearrangering etter tidligere behandling (n = 143)	Infigratinib 125 mg daglig	Ingen	<u>Primært:</u> overall respons rate (ORR) <u>Sekundære:</u> totaloverlevelse (OS), progresjonsfri overlevelse (PFS), bivirkninger, ++	NCT02150967 Fase II	Avsluttet. Resultater foreligger. Javle et al. 2021
Voksne pasienter med avansert/metastatisk eller ikke-resektabel kolangiokarsinom med FGFR2-fusjon (estimert n = 300)	Infigratinib 125 mg	Gemcitabin + cisplatin	<u>Primært:</u> PFS <u>Sekundære:</u> OS, ORR, bivirkninger, ++	NCT03773302 Fase III The PROOF Trial	Estimert avsluttet januar 2026

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Andre behandlingsmetoder som omfatter samme indikasjon er foreslått til nasjonal metodevurdering (for status se Nye metoder ID2020_059).
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Det foreligger minst én relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (9).
Metodevarsel	- Det foreligger minst et relevant metodevarsel (SPS , NIHR).

4. Referanser

1. CHMP 21-24 March, EMA [Oppdatert 24.03.2022] Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-21-24-march-2022-meeting_en.pdf
2. Infigratinib, Specialist Pharmacy Service [Oppdatert November 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/infigratinib/>
3. Gallekreft, kolangiokarsinom, NHI [Oppdatert 09.12.2021] Tilgjengelig fra: <https://nhi.no/sykdommer/magetarm/galleveier/gallegangskreft/>
4. Galleblærekreft/gallegangskreft, HelseNorge [Oppdatert 26.11.2022] Tilgjengelig fra: <https://www.helsenorge.no/sykdom/kreft/gallekreft/>
5. Kolangiokarsinom, Store Norske Leksikon [15.11.2019] Tilgjengelig fra: <https://sml.snl.no/kolangiokarsinom>
6. Kolangiokarsinom, eHåndboken. Tilgjengelig fra: <https://ehandboken.ous-hf.no/document/73609>
7. Forenklet metodevurdering for legemidler finansiert av spesialisthelsetjenesten (ID2020_059) , Nye Metoder [oppdatert 08.03.2022] Tilgjengelig fra: <https://nyemetoder.no/metoder/pemigatinib>
8. Galleveiskreft, Helsedirektoratet [oppdatert 11.07.2016] Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/pakkeforlop/galleveiskreft/introduksjon-til-pakkeforlop-for-galleveiskreft>
9. Infigratinib for cholangiocarcinoma [ID3992], National Institute for Health and Care Excellence [Oppdatert mars 2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta10882>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
13.05.2022	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

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

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode: ID2022_072	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	-Det er ingen etablert andre linjes systembehandling i Norge for ikke-operabel (lokalavansert eller metastatisk) galleveiskreft i dag. -Likevel gis ofte kombinasjonsregimer med kjemoterapi til pasienter som er i god allmenntilstand og selv ønsker behandling, og komparator bør være enten placebo (f.eks. saltvann) eller kjemoterapi etter klinikers valg (f.eks. GemCis, FOLFOX eller FOLFIRI).
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? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	-Pasienter med FGFR-genfusjoner ser ut til å ha betydelig effekt av behandling rettet mot denne genforandringen. Dette ser ut til å være en klasseeffekt. Genforandringen sees hos en betydelig andel av pasienter med galleveiskreft, som i seg selv er en liten gruppe, men der de som har genforandringen kan ha stor nytte av behandlingen. Det er derfor klinisk behov for metoden. -Metoden vil trolig bli brukt i andre linje i stedet for kjemoterapi.
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Det antas at ca 10 pasienter i året vil kunne ha nytte denne behandlingen.
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	Bivirkningene ser ut til å være akseptable.

For metoder som ikke er legemidler (utstyr/prosedyrer) -Er du kjent med om det finnes leverandører av tilsvarende metoder/utstyr?	Erdafitinib har nasjonal godkjenning for named patient use
---	--

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
Oslo universitetssykehus	Avdeling for kreftbehandling	Olav Dajani (fagansvarlig overlege for lever-, galleveis- og pankreascancer)

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2022_072

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

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

Det er ikke et nasjonalt handlingsprogram, men det er under arbeid.

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn: Bente Bryhn
E-post: bente.bryhn@helsedir.no
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☐, siden.....(dato)..... NEI ☐

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

Nytt virkestoff mot kreft, sjelden tilstand

Saksnummer 118-22 Oppsummering fra sekretariatet

ID2022_073 Darolutamid (Nubeqa) i kombinasjon med docetaxel til behandling av metastatisk hormonsensitiv prostatakreft (mHSPC) (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Indikasjonsutvidelse. Foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA. Under vurdering hos EMA og FDA.
- Legemiddelform: tabletter.
- Metastatisk prostatakreft deles i hormonsensitiv og kastrasjonsresistent kreft.
- 5030 menn ble diagnostisert med prostatakreft i Norge i 2020. Median alder ved diagnose var 70 år. I underkant av 10% hadde fjernspredning ved tidspunkt ved diagnose.
- Virkestoffet darolutamid bidrar til å stoppe cellevekst og medfører celledød for tumorcellene.
- Identifisert en klinisk fase III studie hvor resultater foreligger.
- Darolutamid er innført til ikke-metastatisk, kastrasjonsresistent prostatakreft ([ID2019 105](#)).
- Statens legemiddelverk foreslår en hurtig metodevurdering.

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:

Helse Vest RHF: Ingen innspill.

Helse Nord RHF: Ingen innspill.

Helse Sør-Øst RHF: Ingen innspill.

Helse Midt Norge RHF: Ingen innspill.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Nasjonalt handlingsprogram for prostatakreft kan påvirkes. Ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 01.11.2019.

Metodevarsel for legemiddel

1. Status og oppsummering

Darolutamid (Nubeqa) til behandling av metastatisk hormonsensitiv prostatakreft (mHSPC) i kombinasjon med docetaksel

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).

1.2 Kort om metoden	1.3 Metodetype	1.5 Finansieringsansvar	1.6 Fagområde
ATC-kode: L02BB06 Virkestoffnavn: darolutamid Handelsnavn: Nubeqa (1) Legemiddelform: Tabletter MT-søker/innehaver: Bayer Pharma AG (1)	☒ Legemiddel ☐ Annet: 1.4 Tag (merkna) ☐ Vaksine ☐ Avansert terapi (gen-/celleterapi) ☐ Medisinsk stråling ☐ Krever diagnostisk metode eller medisinsk utstyr ☐ Annet:	☒ Spesialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd: blåresept ☐ Kommune ☐ Annet:	Kreftsykdommer; Kreft i nyrer, urinveier og mannlige kjønnsorganer
1.7 Bestillingsanbefaling	1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering		
Metodevurderinger ☐ Fullstendig metodevurdering ☒ Hurtig metodevurdering (CUA) ☐ Forenklet vurdering ☐ Avvente bestilling ☐ Ingen metodevurdering Kommentar:	☒ Klinisk effekt relativ til komparator ☒ Sikkerhet relativ til komparator ☒ Kostnader / Ressursbruk ☒ Kostnadseffektivitet Kommentar:		
	☐ Juridiske konsekvenser ☐ Etske vurderinger ☐ Organisatoriske konsekvenser ☐ Annet		

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

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Prostatakreft regnes som den mest vanlige kreftformen hos menn over 50 år. I 2020 var det 5030 menn som ble diagnostisert med prostatakreft i Norge. I underkant av 10 % hadde fjernspredning ved tidspunktet for diagnose. Median alder ved diagnose var 70 år (2). Årsaken til prostatakreft er ikke kjent, men det antas at arv spiller en rolle i opptil 10 % av tilfellene. Metastatisk prostatakreft deles i hormonsensitiv og kastrasjonsresistent kreft. Hormonsensitiv prostatakreft betegner ubehandlet sykdom og sykdom som holdes under kontroll med effektiv kastrasjonsbehandling (serumtestosteron < 1,7 ng/l) (3).

Dagens behandling

Det foreligger et nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av prostatakreft oppdatert i november 2021. Livslang kastrasjon anbefales for å oppnå sykdomskontroll. Medikamentell kastrasjonsbehandling (androgendeprivasjonsterapi; ADT) inkluderer gonadotropinfrigjørende hormonanaloger eller gonadotropinfrigjørende hormonantagonist. Orkiektomi er et ikke-medikamentelt alternativ. Alle pasienter som starter kastrasjonsbehandling mot metastatisk prostatakreft bør innen 3 måneder vurderes for kjemoterapi med docetaxel. De nye antihormonelle medikamentene abirateron, apalutamid, og enzalutamid har vist sammenlignbar overlevelsesgevinst som docetaxel når de kombineres med kastrasjonsbehandling ved hormonsensitiv metastatisk prostatakreft. Apalutamid i kombinasjon med ADT er besluttet innført til behandling av metastatisk hormonfølsom prostatakreft som ikke er aktuell for kjemoterapi (3).

Virkningsmekanisme

Darolutamid bindes kompetitivt til reseptorer i tumorceller, og hindrer dermed testosteron og andre mannlige kjønnshormoner (androgener) fra å binde seg til disse reseptorene. Darolutamid hemmer androgenbinding, androgenreseptor-nukleær translokasjon og androgenreseptor-mediert transkripsjon. Siden tumorcellene er avhengige av aktiverte androgenreseptorer for å overleve og vokse, vil blokkering av disse reseptorene stoppe cellevekst og medføre celledød for tumorcellene (4).

Tidligere godkjent indikasjon

Til behandling av voksne menn med ikke-metastatisk, kastrasjonsresistent prostatakreft (nmCRPC), som har høy risiko for å utvikle metastatisk sykdom (4)

Mulig indikasjon

Til behandling av voksne menn med metastatisk hormonsensitiv prostatakreft (mHSPC) i kombinasjon med docetaxel (1)

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

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

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag					
3.1 Relevante og sentrale kliniske studier					
Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst én klinisk studie [randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert]					
Populasjon (n = antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter med metastatisk hormonsensitiv prostatakreft (n = 1 306)	Darolutamid + ADT og docetaxel	Placebo + ADT og docetaxel	Totaloverlevelse (Overall survival)	NCT02799602 ARASENS Fase III	Resultater foreligger
3.2 Metodevurderinger og –varsel					
Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Samme metode er vurdert for andre indikasjoner: se NyeMetoder ID2019_105 - Andre metoder er vurdert eller bestilt til vurdering for liknende indikasjoner: se NyeMetoder ID2017_054 , ID2019_064 , ID2019_104 og ID2019_113				
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Ingen relevante identifisert.				
Metodevarsel	- Det foreligger minst to relevante metodevarsler (1, 5).				

4. Referanser

1. Darolutamid: Nubeqa. Specialist Pharmacy Service. Hentet 07.04.2022. Tilgjengelig fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/darolutamide/#:~:text=darolutamid>
2. Prostatakreft. Kreftregisteret. Hentet 21.04.2022. Tilgjengelig fra <https://www.kreftregisteret.no/Temasider/kreftformer/Prostatakreft/>
3. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av prostatakreft. Helsedirektoratet. Oppdatert 01.11.2021. Tilgjengelig fra <https://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/prostatakreft/9-Systembehandling-ved-metastatisk-prostatakreft/9.1-metastatisk-hormonsensitiv-prostatakreft>
4. Nubeqa. Felleskatalogen. Tilgjengelig fra <https://www.felleskatalogen.no/medisin/nubeqa-bayer-ag-673145>
5. [Darolutamide in addition to docetaxel and androgen deprivation therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer](#). Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2021. Health Technology Briefing NIHRIO ID: 12807.

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
13.05.2022	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

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

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2022_073

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

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

Nasjonalt handlingsprogram for prostatakraft

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

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

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.11.2019 NEI ☐

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

Indikasjonsutvidelse

Saksnummer 119-22 Oppsummering fra sekretariatet

ID2022_075 Etranacogene dezaparvovec til behandling av alvorlig hemofili B (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Nytt virkestoff. Foreløpig ikke MT i Norge, EU eller USA. Under vurdering hos EMA, innsendt mars 2022 og godkjent akselerert prosedyre. Tilkjent orpan drug designation.
- Legemiddelform: konsentrat til oppløsning, infusjon.
- Hemofili er en arvelig blødersykdom som er sjelden, medfødt og livslang. Det finnes to typer: hemofili A (defekt i faktor VIII) og hemofili B (defekt i faktor IX), og man skiller mellom mild, moderat og alvorlig.
- I Norge er det til sammen mellom 400 og 500 pasienter med hemofili type A og type B. Knappt 100 personer i alle aldersgrupper antas å ha hemofili B i Norge.
- Virkestoffet Etranacogene dezaparvovec består av et virus som inneholder normale kopier av genet som er ansvarlig for produksjon av faktor IX. Forventet at når dette injiseres så vil viruset transporteres til leveren der genet blir tatt opp i pasientens leverceller som så starter å produsere faktor IX. Det forventes at en enkelt dose vil kunne opprettholde økte nivåer av faktor IX i lang tid og derved redusere blødning.
- Uavklart om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode.
- Eksempler på andre metoder vurdert for samme indikasjon: [ID2016_032](#), [ID2016_033](#), [ID2016_034](#) og [ID2016_071](#). Disse har fått beslutning og alle inngår i anbud på blodkoagulasjonsfaktorer.
- Statens legemiddelverk foreslår en forenklet metodevurdering.

Innspill fra firma (se hele innspillet vedlagt):

- Forventet indikasjon er «hemofili B (voksne pasienter)» og ikke «alvorlig hemofili B», foreslår derfor å ta bort «alvorlig».
- Gjennomføre en hurtig metodevurdering i stedet for forenklet vurdering ettersom en fullstendig kostnadseffektivitetsanalyse vil bli sendt inn.

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:

Helse Vest RHF: Ingen innspill.

Helse Nord RHF: Ingen innspill.

Helse Sør-Øst RHF: Ingen innspill.

Helse Midt Norge RHF: Ingen innspill.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer vil påvirkes.

Finansieringsdivisjonen: Nytt virkestoff, sjelden tilstand.

Metodevarsel for legemiddel

1. Status og oppsummering

Etranacogene dezaparvovec til behandling av alvorlig hemofili B

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), innsendt mars 2022 og godkjent for akselerert prosedyre (2). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (3).

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: B06

Virkestoffnavn:
etranacogene
dezaparvovec

Handelsnavn: -

Legemiddelform: konsentrat
til oppløsning, infusjon

MT-søker/innehaver: CSL
Behring (2)

1.3 Metodetype

- ☒ Legemiddel
☐ Annet:

1.4 Tag (merknad)

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

1.5 Finansieringsansvar

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

1.6 Fagområde

Blodsykdommer

1.7 Bestillingsanbefaling

Metodevurderinger

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

Kommentar:

1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

Kommentar:

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

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Hemofili er en arvelig blødersykdom. Den er sjelden, medfødt og livslang. Sykdommen skyldes en defekt i aktiviteten av faktor VIII (hemofili A) eller faktor IX (hemofili B) som begge er nødvendige for normal blodlevring (4). Pasienter med hemofili B blør lettere enn normalt og har en dårligere sårtilheling etter skade eller kirurgi. Indre blødninger kan også oppstå i muskler eller ledd, som albuer, knær og ankler. Dette kan føre til permanent skade om det oppstår gjentatte ganger. En skiller mellom tre alvorlighetsgrader av hemofili: mild, moderat og alvorlig. Alvorlighetsgraden av hemofili er uendret gjennom hele livet (4).

Hemofili B er mindre vanlig enn hemofili A. Selv om hemofili B vanligvis er arvet, er ca. en tredjedel av tilfellene forårsaket av en spontan mutasjon i personens egne gener. I Norge er det til sammen mellom 400 og 500 pasienter med hemofili type A og type B. Forekomsten av hemofili A er ca. fem ganger høyere enn for hemofili B (5). Knappt 100 personer i alle aldersgrupper antas å ha hemofili B i Norge.

Dagens behandling

Det foreligger ikke nasjonale behandlingsretningslinjer, men fagmiljøene har utarbeidet nordiske behandlingsveiledere (6). Senter for sjeldne diagnoser er kompetansesenter ved hemofili (4). Målet med behandling er å forhindre blødning, stanse pågående blødning og hindre nye blødninger og blødningsskader (7).

Hemofili B behandles med faktor IX-konsentrat. Faktorkonsentrat produseres enten fra plasma tappet fra friske blodgivere eller industrielt ved hjelp av genteknologiske metoder (rekombinante konsentrater). Manglende faktor IX tilføres for å gi en plasmakonsentrasjon som erfaringsmessig får blødningen til å stoppe (7). Ved alvorlig hemofili (< 1% faktor IX) og moderat alvorlig hemofili (1-2 % faktor IX) anbefales regelmessig tilførsel av den manglende faktoren med oppstart ved 1,5 års alder (6, 8).

Virkningsmekanisme

Etranacogene dezavovec består av et virus som inneholder normale kopier av genet som er ansvarlig for produksjon av faktor IX. Når den injiseres i pasientens vene, så forventes det at viruset vil transporteres til leveren der genet vil bli tatt opp i pasientens leverceller, som så starter å produsere faktor IX. Det forventes at en enkelt dose av medisinen vil kunne opprettholde økte nivåer av faktor IX i lang tid og derved redusere blødning. Viruset er av typen adeno-assosiert virus (AAV) og fremkaller ikke sykdom hos mennesker (3). Etranacogene dezaparvovec bruker en spesifikk type av AAV, som benevnes AAV5, som bærer en Padua genvariant av faktor IX (FIX-Padua) som genererer FIX-proteiner som er 5-8 ganger mer aktive enn normalt.

Tidligere godkjent indikasjon

-

Mulig indikasjon

Til behandling av alvorlig hemofili B (2).

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

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

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst en fase III, åpen, singel dose, klinisk studie uten kontrollarm.

Populasjon (n = antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Menn (18 år og eldre) med arvelig hemofili B, klassifisert som alvorlig eller moderat alvorlig og som har stått på faktor IX profylaktisk behandling i minst 150 dager (estimert n = 56)	Genetisk behandling med: AAV5-hFIXco-Padua (AMT-061) én dose på 2×10^{13} gc/kg gitt som infusjon ved baseline	Ingen	<u>Primært utfallsmål:</u> Årlig blødningsrate (ABR), målt over 52 uker etter oppnådd stabilt faktor IX uttrykk (6-18 mnd etter behandling), Sammenlignet med ABR under profylakse før administrasjon av studielegemiddel <u>Sekundære utfallsmål:</u> -Faktor IX aktivitetsnivå 26 og 52 uker og 18 mnd etter behandling. -Bruk av faktor IX substitusjonsbeh. -Bivirkninger	NCT03569891 EudraCT 2017-004305-40 HOPE-B fase III	Pågår Estimeres avsluttet Mars 2025 Tidlige resultater er publisert: Pipe et al. 2020 Leebeek et al. 2021 Miesbach et al 2022

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Andre metoder er vurdert for samme indikasjon: se NyeMetoder ID2016_032 Nonacog gamma (Rixubis), ID2016_033 Albutrepenonacog alfa (Idelvion), ID2016_034 Eftrenonacog alfa (Alprolix), ID2016_071 Nonakog beta pegol (Refixia). Disse fire omfatter rekombinant fremstilte faktor IX til substitusjonsbehandling. Beslutning foreligger, og alle inngår i anbud på blodkoagulasjonsfaktorer. ID2021_118 Eptacog beta, også rekombinant fremstilt faktor IX er bestilt til metodevurdering.
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Ingen relevante identifisert.
Metodevarsel	- Det foreligger minst et relevant metodevarsel (2, 9).

4. Referanser

1. EMA. CHMP, Minutes for the meeting on 08-11 November 2021 2021 [updated 20.12.2021. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-chmp-meeting-8-11-november-2021_en.pdf
2. (SPS) SPS. Etranacogene dezaparvovec: Severe and moderately severe haemophilia B 2022 [updated Mar 22. Available from: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/etranacogene-dezaparvovec/>
3. EMA. Public summary of opinion on orphan designation. Recombinant adeno-associated viral vector containing codon-optimized Padua derivative of human coagulation factor IX cDNA for the treatment of haemophilia B 2018 [updated 07.05.2018. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/18/1999-public-summary-opinion-orphan-designation-recombinant-adeno-associated-viral-vector-containing_en.pdf
4. Senter for sjeldne diagnoser; Oslo Universitetssykehus. Hemofili (blødersykdom) 2022 [updated 12.04.2022. Available from: <https://oslo-universitetssykehus.no/fag-og-forskning/nasjonale-og-regionale-tjenester/senter-for-sjeldne-diagnoser/diagnoseinformasjon-fra-senter-for-sjeldne-diagnoser/hemofili-blordersykdom>
5. Norsk helseinformatikk. Hemofili, blødersykdom 2022 [Available from: <https://nhi.no/sykdommer/barn/blod-og-lymfe/blordersykdom-hemofili/?page=all>
6. Nordic Hemophilia Guidelines 2020 [updated Januar 2020. Available from: <https://qvigstad.github.io/NHC/index.html>
7. Norsk elektronisk legehåndbok. Hemofili 2020 [updated 11.06.2020. Available from: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/blod/tilstander-og-sykdommer/koagulasjonsforstyrrelser/hemofili>
8. Norsk Legemiddelhåndbok. Hemofili A (faktor VIII mangel) og B (faktor IX mangel) 2021 [updated 14.06.2021.
9. Newcastle upon Tyne UNIO. Etranacogene dezaparvovec: Severe and moderately severe haemophilia B 2020 [Available from: <https://www.io.nihr.ac.uk/techbriefings/etranacogene-dezaparvovec-for-treating-moderately-severe-or-severe-haemophilia-b/>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
13.05.2022	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden
*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no . Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.	

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

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

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

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

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

Har du informasjon du mener ikke kan offentliggjøres, ta kontakt med sekretariatet [før innsending](#).

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

1.Hvilken metode gjelder innspillet?	
Metodens ID nummer*:	ID2022_075
Metodens tittel:	Etranacogene dezaparvovec til alvorlig hemofili B (Metodevarsel for legemiddel)

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

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Navn	Stina Johansson
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	CSL Behring
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	Stina.johansson@cslbehring.com / +46 70 252 00 08

3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)
Synpunkter på Metodevarsel för legemiddel: ID2022_075 Etranacogene dezaparvovec til alvorlig hemofili B - Status og oppsummering: Etranacogene dezaparvovec til behandling av alvorlig hemofili B. Tag bort ordet alvorlig eftersom den förväntade indikationen är: Hemofili B (vuxna patienter) - Avsnitt 1.2 Kort om metoden: Tag bort ATC kod B06 då ATC koden för Etranacogene dezaparvovec inte är bekräftad än.

3. Avsnitt 1.7 Bestillingsanbefaling: Här bör ni överväga om det ska vara fullständig metodeutvärdering istället för forenklet vurdering eftersom en fullständig kostnadseffektivitetsanalys kommer att skickas in.
4. Avsnitt 1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering: Vi kommer att skicka in en kostnadseffektivitetsanalys och därför bör Kostnadseffektivitet markeras med ett X.
5. Avsnitt Mulig indikasjon: Den förväntade indikationen är hemofili B för vuxna patienter och inte allvarlig hemofili B. Det bör därför stå (förväntad) indikation: Hemofili B (vuxna patienter), och inte allvarlig hemofili B.

Närmere 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?

Nei, metoden är inte i bruk i Norge idag.

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

För vuxna patienter med Hemofili B

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

Se Metodversel ID2022_075 Etranacogene dezaparvovec til alvorlig hemofili B (bilaga 1)

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

Se Metodversel ID2022_075 Etranacogene dezaparvovec til alvorlig hemofili B (bilaga 1)

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

9. Spesielt for legemidler (besvares av leverandør): Markedsføringstillatelse (MT)
Nej , inte MT än, se även Metodversel ID2022_075 Etranacogene dezaparvovec til alvorlig hemofili B (bilaga 1)

10. Andre kommentarer
Vi bifogar som Bilaga 1: Metodevarsel för legemiddel för ID2022_075 Etranacogene dezaparvovec til alvorlig hemofili B (metodevarsel), där vi också skrivit in våra kommentarer (5 stycken).

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).
Inga interesser og eventuelle interessekonflikter.

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2022_075

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:

E-post:

Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☐, siden.....(dato)..... NEI ☐

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

Nytt virkestoff, sjelden tilstand

Sak 120-22

Oppdrag: ID2019_132 Bupivakaine/meloksikam til lokal behandling av postoperativ smerte.

Til: Bestillerforum for Nye Metoder

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

Dato: 01.06.2022

1. Innledning

Det vises til bestilling i Bestillerforum 27.01.2020:

Bestillerforum RHF ber Sykehusinnkjøp HF, LIS utarbeide et prisnotat for bupivakaine/meloksikam til lokal behandling av postoperativ smerte. Prisnotatet sendes til utkvittering hos Bestillerforum RHF i vanlig prosedyre.

Sykehusinnkjøp har forsøkt å komme i kontakt med firma uten å få svar.

2. Bakgrunn

Ifølge SPC er bupivakaine/meloksikam (Zynrelef) i dag godkjent for følgende indikasjon:

- Zynrelef er indisert til behandling av somatiske postoperative smerter fra små til mellomstore kirurgiske sår hos voksne.

Sykehusinnkjøp har forsøkt å komme i kontakt med firma for pristilbud, men har ikke mottatt respons fra firma.

3. Problemstillinger

Sykehusinnkjøp har forsøkt å komme i dialog med firma, men har ikke mottatt respons. Det er ikke inngitt pristilbud, og det er derfor ikke grunnlag for å utarbeide et prisnotat i saken.

4. Oppsummering

Sykehusinnkjøp anbefaler at saken avbestilles basert på manglende pristilbud.

Saksnummer: 121-22

Notat til Bestillerforum

Til:	Bestillerforum
Fra:	Statens legemiddelverk
Dato:	02.06.2022

Oppdrag: ID2021_138 Abirateron (Zytiga) i kombinasjonsbehandling med docetaxel hos pasienter med nydiagnostisert de novo metastatisk cancer prostata. Forslag om presisering av oppdrag.

Bakgrunn for saken

Det er gitt følgende oppdrag (Bestillerforum 13.12.2021) til Legemiddelverket i denne saken:

En forenklet metodevurdering med en oppsummering av effekt og sikkerhet (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for abirateron (Zytiga) i kombinasjonsbehandling med docetaxel hos pasienter med nydiagnostisert de novo metastatisk cancer prostata. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Denne bestillingen gjelder bruk av abirateron utover godkjent indikasjon, og det vil ikke bli levert inn en dokumentasjonspakke fra MT-innehaver knyttet til denne bestillingen. Legemiddelverket vil derfor ikke få innsendt dokumentasjon til vurdering i denne saken, som normalt danner grunnlaget for Legemiddelverkets metodevurderinger.

Bestillingen av denne metodevurderingen er basert på et forslag fra kliniker ved Kreftklinikken ved St. Olavs hospital som spilte inn forslaget på vegne av NUCG/Norsk urologisk cancergruppe. Forslaget legger til grunn resultater fra en konkret studie som en del av begrunnelsen for å ønske den aktuelle metodevurderingen.

Forslag

På bakgrunn av at det ikke vil bli levert inn en dokumentasjonspakke i denne saken til Legemiddelverket, ber Legemiddelverket Bestillerforum vurdere om det vil være tilstrekkelig at metodevurderingen baseres på den kliniske studien forlagsstiller har henvist til. I et slik tilfelle foreslås det at bestillingen i ID2021_138 endres til:

En forenklet metodevurdering med en oppsummering av effekt og sikkerhet (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for abirateron (Zytiga) i kombinasjonsbehandling med docetaxel hos pasienter med nydiagnostisert de novo metastatisk cancer prostata. Statens legemiddelverk baserer metodevurderingen på de kliniske studiene som forlagsstiller har henvist til. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Saksnummer: 122-22. (Tidligere sak 068-22)

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder
Dato:	09.06.2022

Oppdrag: ID2021_034 – Atezolizumab (Tecentriq) til behandling av lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom

Hva saken omhandler i korte trekk

*Saken var først satt opp på marsmøtet i Bestillerforum for nye metoder (sak 068-22).

*I forkant av marsmøtet mottok imidlertid Statens legemiddelverk (SLV) et nytt innspill fra produsenten som SLV trengte tid for å vurdere. Saken ble utsatt.

*Nå til junimøtet i Bestillerforum har SLV laget et notat.

Saksnummer: 122-21

Notat til Bestillerforum

Til:	Bestillerforum
Fra:	Statens legemiddelverk
Dato:	

Oppdrag: ID2021_034 – Atezolizumab (Tecentriq) til behandling av lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom

Hva saken omhandler i korte trekk

Legemiddelverket foreslår at bestillingen endres fra et C- til D-løp. Legemiddelverket mener at det ikke vil være hensiktsmessig å gjennomføre en full kostnad-nytte vurdering (CUA). Kliniske eksperter Legemiddelverket har konferert med beskriver at det ikke er behov for atezolizumab i første linje for hovedandelen av pasientgruppen som atezolizumab har MT for. Pasientgruppen som da er aktuell er svært liten dvs. anslagsvis 10-15 pasienter per år. De aktuelle pasientene vil være eldre enn de som var inkludert i studien og den gjennomsnittlige blærekreftpasienten, og i tillegg vil en annen komparator enn den som er brukt i studien og i den helseøkonomiske modellen være aktuell for denne gruppen. Studien som ligger til grunn for MT har ikke inkludert denne pasientgruppen og det er dermed heller ikke data for effekt av atezolizumab for disse pasientene.

Bakgrunn for saken

Tecentriq (atezolizumab) er indisert som monoterapi til behandling av voksne med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom:

- etter tidligere platinaholdig kjemoterapi (del 1 av indikasjonen), eller
- hos pasienter som ikke anses som egnet for cisplatin og hvor tumor har et PD-L1-uttrykk $\geq 5\%$ (del 2 av indikasjonen).

I 2016 ble det bestilt en metodevurdering for begge deler av indikasjonen. Statens legemiddelverk endte opp med å bare vurdere del 1 av indikasjonen på grunn av mangel på data. Del 1 av indikasjonen ble besluttet innført i 2018. Ny studiedata har blitt tilgjengelig siden da, og Bestillerforum RHF bestilte 26.04.2021 en hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) ved Statens legemiddelverk for atezolizumab til behandling av lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom hos pasienter som ikke anses som egnet for cisplatin og hvor tumor har et PD-L1-uttrykk $\geq 5\%$ (ID2021_034). Det er denne indikasjonen (del 2) og metodevurderingen dette notatet handler om.

Effektdokumentasjon

Studien som ligger til grunn for dokumentasjonen sendt inn av Roche, IMvigor130, er en randomisert tre-armet studie som inkluderte 1 213 pasienter. Indikasjonen ble i ettertid begrenset av EMA, til kun å gjelde pasienter som ikke anses som egnet for behandling med cisplatin og som også har PD-L1 uttrykk i tumor $\geq 5\%$. I de to armene som er aktuelle for denne metodevurderingen endte pasientantallet da på kun 50 pasienter i atezolizumab-armen og 43 pasienter i placebo pluss kjemoterapi-armen. Pasientpopulasjonen i studien er dermed svært liten og selektert og det er store ujevnheter i fordelingen av pasienter med ulike pasientkarakteristika mellom de to armene, noe som gir stor usikkerhet i estimater for effekt basert på data fra denne studien.

Norsk klinisk praksis- overførbarhet av studiedata

Norske kliniske eksperter beskriver at lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom er en aggressiv kreftform som krever rask sykdomskontroll, og at dette oppnås best med kjemoterapi. De ser det derfor hensiktsmessig å behandle med karboplatin i de tilfellene der pasienten er uegnet for cisplatin, med påfølgende vedlikeholdsbehandling med avelumab ved respons på kjemoterapi eller immunterapi i andre linje dersom pasienten ikke responderer. Det er dermed ikke noe behov for atezolizumab i første linje for hovedandelen av denne pasientgruppen. Kliniske eksperter har vurdert at det er pasienter som av ulike grunner ikke kan motta noen form for kjemoterapi som vil kunne være aktuelle for atezolizumab i første linje. Dette er generelt en eldre og sykere pasientgruppe. Ett av kriteriene for inklusjon i IMvigor130-studien var at pasienten måtte anses som egnet til å motta platinabasert kjemoterapi (cisplatin eller karboplatin). Det vil si at selv om disse pasientene er innenfor godkjent indikasjon, har man ikke data som kan si noe om effekten for den aktuelle pasientpopulasjonen, da disse ikke var inkludert i studien. En klinisk ekspert Legemiddelverket har konferert med har vurdert at resultatene fra studien vil kunne være overførbare til den aktuelle pasientpopulasjonen. Pasientene som vil være aktuelle for atezolizumab i første linje vil kanskje ha mer alvorlig nyresvikt og en kombinasjon med høyere alder, men responsene vil trolig være i samme størrelsesorden.

Samtidig vil komparator fra studien (kjemoterapi) ikke være relevant for denne pasientgruppen, da dette er pasienter som ikke kan få annen behandling og komparator blir da beste støttende behandling (BSC). Det er dermed ikke mulig å si noe om relativ effekt for den gruppen pasienter som er aktuell for metoden i norsk klinisk praksis.

Pasientgruppen som er aktuell for denne metoden er svært liten. Det er vanskelig å gi gode estimater, da det ikke finnes egne registerdata for urotelialt karsinom, men basert på klinikerinnspill har Legemiddelverket estimert at om lag 10-15 pasienter kan være aktuelle for metoden årlig. Gjennomsnittsalderen for disse pasientene er også vesentlig høyere enn for hele pasientpopulasjonen med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom som ligger rundt 73 år. For den aktuelle pasientpopulasjonen estimerer kliniske eksperter gjennomsnittsalderen til å ligge rundt 80 år. Dette er pasienter som ikke har andre behandlingsmuligheter tilgjengelig, som på grunn av en mildere bivirkningsprofil for immunterapi kan vurderes for atezolizumab selv om de er for syke til å kunne motta kjemoterapi.

Å gjøre en full kostnad-nytte vurdering og beregne en IKER basert på effektdata fra en liten undergruppe i studien, hvor pasientkarakteristika i behandlingsarmene ikke er godt balansert, vil gi et svært usikkert estimat. I tillegg vil ikke effektestimatene være direkte

overførbare til pasientpopulasjonen som er aktuell for metoden i norsk klinisk praksis. En slik IKER vurderes dermed å ha liten verdi.

Roche har fått mulighet til å innhente egne klinikerinnspill angående behovet for atezolizumab i førstelinje til behandling av pasientpopulasjonen som er beskrevet i indikasjonsordlyden. Roche har fått samme tilbakemelding fra sine kliniske eksperter som Legemiddelverket har fått av de kliniske ekspertene oppnevnt av RHFene. Dette med unntak av at deres kliniske eksperter mente at det ikke vil være aktuelt med atezolizumab for pasienter som er for syke for kjemoterapi, men at disse også ville være for syke for immunterapi. Roche sine kliniske eksperter kom frem til at det ville være 0-10 pasienter årlig som kan ha nytte av førstelinjebehandling med atezolizumab for mUC.

De kliniske ekspertene Legemiddelverket har kontaktet mente også at det teoretisk sett kunne være en liten gruppe med pasienter som er aktuelle for kjemoterapi, som kunne være kandidater for atezolizumab fremfor kjemoterapi i første linje. Dette gjaldt pasienter i god allmenntilstand og uten aggressivt sykdomsforløp (f.eks bare lymfeknutemetastaser), men de anslo denne gruppen til å være svært liten (0-2 pasienter i året) da mUC er en aggressiv sykdom.

Anbefaling til Bestillerforum

Det anbefales at bestillingen omgjøres til en forenklet metodevurdering (Løp D).

Saksnummer: 123-22.

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder
Dato:	08.06.2022

Metode og oppdrag: ID2020_109 Bevacizumab (Ipique) til behandling av voksne pasienter med neovaskulær makuladegenerasjon assosiert med aldring og diabetes. Forslag om avbestilling.

Hva saken omhandler:

Oppdrag gitt av Bestillerforum for nye metoder 14.12.2020: Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS for bevacizumab (Ipique) til behandling av voksne pasienter med neovaskulær makuladegenerasjon assosiert med aldring og diabetes.

Sykehusinnkjøp HF opplyser nå om at firma fikk avslag på søknad om markedsføringstillatelse i EMA i november 2021. Statens legemiddelverk opplyser videre at det ble søkt om re-eksaminering etter dette, men det endret ikke utfallet på status av MT.

Link her: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ipique>

Forslag til beslutning: Oppdraget avbestilles da firma har fått avslag fra EMA på søknaden om markedsføringstillatelse for indikasjonen.

Saksnummer: 124-22.

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder
Dato:	03.06.2022

Metode og oppdrag: ID2021_068 Aducanumab til behandling av Alzheimers sykdom. MT trukket.

Hva saken omhandler:

Oppdrag gitt av Bestillerforum for nye metoder 31.05.2021: En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for aducanumab til behandling av Alzheimers sykdom. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Statens legemiddelverk har nå opplyst om at markedsføringstillatelsen (MT) er trukket i EMA.

Link her: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/withdrawn-applications/aduhelm>

Forslag til beslutning: Oppdraget avbestilles.

Saksnummer: 125-22

Notat til Bestillerforum

Til:	Bestillerforum
Fra:	Statens legemiddelverk
Dato:	08.06.2022

Endring av type løp for bestilt metodevurdering – ID2020 037 og ID2021 086 akalabrutinib (Calquence)

Bakgrunn

I "Åpen anbudskonkurranse LIS 2207 Onkologi om levering av legemidler til behandling av kreftsykdommer" for 2022 er det oppgitt at akalabrutinib, ibrutinib, zanubrutinib og venetoklaks + rituksimab er vurdert som tilstrekkelig likeverdige til å bli sammenliknet med hverandre til behandling av KLL.

Status for offentlig finansiering (metodevurdering) av legemidlene som er vurdert som sammenliknbare med akalabrutinib er følgende:

Ibrutinib

- Innført til R/R KLL og 1L KLL-pasienter med TP53/del17p (ID2013_030)
- Metodevurdering ferdigstilt (ID2016_100) for 1L KLL-pasienter som ikke er egnet for behandling med FCR (eks. pasienter med del11q) (ikke besluttet)
- Metodevurdering pågår for pasienter med del11q (ID2020_033)
- Dokumentasjon mottatt til metodevurdering (CUA) for 1L KLL-pasienter (begrenset mot FCR som komparator i innsendt dok.) (ID2020_035)

Venetoklaks (+anti-CD20-antistoff)

- Innført til R/R KLL (med begrensning, kan ikke brukes hvis ibrutinib er gitt i 1L) (ID2018_017) og til 1L KLL-pasienter med TP53/del17p/del11q (ID2019_100)
- Dokumentasjon mottatt for revurdering for R/R-pasienter (løp C bestilt) som har fått ibrutinib i 1L (ID2019_096)

Per i dag er situasjonen følgende:

1L KLL: Venetoklaks tilgjengelig for pasienter med TP53/del17p/del11q, ibrutinib for TP53/del17p.

R/R KLL: Ibrutinib er tilgjengelig for alle pasienter uten begrensning på tidligere behandling, venetoklaks kun for pasienter som ikke har fått ibrutinib tidligere.

Akalabrutinib er tilsvarende ibrutinib og zanubrutinib en kontinuerlig behandling hvor kostnadene øker med økning i PFS, mens venetoklaks er tidsavgrenset og økt PFS gir følgelig

ikke økte kostnader. Akalabrutinib har tilsvarende virkemekanisme som ibrutinib, så kostnadsberegninger blir reflektert gjennom vurderingene som er gjort på ibrutinib. En ny kostnadsberegning på akalabrutinib er derfor ikke nødvendig

For akalabrutinib (Calquence) er det bestilt tre metodevurderinger etter en oppdeling av det opprinnelige oppdraget (Beslutning i Bestillerforum for nye metoder 31.05.2021).

Legemiddelverket har mottatt dokumentasjon for to av disse bestillingene:

ID2020_037

En forenklet metodevurdering med en vurdering av effekt og sikkerhet (løp B) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for akalabrutinib (Calquence) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som har fått minst én tidligere behandling. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS

Legemiddelverkets vurdering: Gitt vurdering om klinisk sammenliknbarhet med ibrutinib og venetoklaks vil en forenkling til løp A være tilstrekkelig. Ved innføring vil akalabrutinib bli tilgjengelig som alternativ til ibrutinib uten begrensning til pasienter med R/R KLL.

ID2021_086

En forenklet metodevurdering med en vurdering av effekt og sikkerhet (løp B) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for akalabrutinib (Calquence) i kombinasjon med et anti-CD20-antistoff til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) med 17p-delesjon/TP53-mutasjon og/eller 11q-delesjon. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Legemiddelverkets vurdering: Med dagens legemiddelpriser vil det ventes større kostnader i førstelinje ved bruk av de kontinuerlige behandlingsalternativene enn ved bruk av venetoklaks, og dette er belyst i ID2019_100 og blir belyst i ID2020_033. Det er følgelig ikke nødvendig med nye kostnadsberegninger for akalabrutinib gitt vurdering om klinisk sammenliknbarhet med ibrutinib og venetoklaks, og en forenkling til løp A vurderes å være tilstrekkelig. Ved innføring vil akalabrutinib + anti-CD20 antistoff bli tilgjengelig som alternativ til pasienter med del17p-delesjon/TP53-mutasjon og/eller 11q-delesjon tilsvarende venetoklaks.

(ID2021_087; dokumentasjon fra firma er ikke levert)

Forslag

Det foreslås at bestilling ID2020_037 og bestilling ID2021_086 endres til en forenklet metodevurdering løp A med kun oppsummering av effekt og sikkerhet for akalabrutinib og akalabrutinib + anti-CD20 antistoff.

Saksnummer: 126-22

Notat til Bestillerforum

Til:	Bestillerforum
Fra:	Statens legemiddelverk
Dato:	08.06.2022

Oppdrag til Statens legemiddelverk - saker som ikke er fordelt

Sak til drøfting

Legemiddelverket har pr 07. juni 2022 35 (19 av disse er innen kreftområdet) saker bestilt av Bestillerforum hvor vi har fått dokumentasjon fra firma, men har ikke hatt tilgjengelige saksbehandlere for å påbegynne saksbehandling.

Kapasiteten for utredninger er dessverre ikke stor nok i forhold til antall oppdrag/bestillinger, og vi må prioritere hvilke saker vi tar først. Pasientenes medisinske behov og forventet effekt av behandlingen er svært sentralt i denne prioriteringen.

Det er økende antall heendelser om køen og prioritering av saker i køen både fra klinikere, media og firmaer.

Er det noen av sakene Bestillerforum vil gi en spesielt høy prioritet eller en spesielt lav prioritet?

Her er listen over saker hvor Legemiddelverket ikke har påbegynt saksbehandling:

Preparat	Virkestoff	ID-nr	Dato mottak	Sykdom	Bestilling
Darzalex	Daratumumab	ID2018_007	05.10.2021	Myelomatose	Daratumumab (Darzalex), bortezomib, melfalan og prednison
Tafinlar/ Mekinist	Dabrafenib/ trametinib	ID2018_041	02.12.2021	Ikke-småcellet lungekreft	Dabrafenib (Tafinlar) og trametinib (Mekinist) - Indikasjon III
Giapreza	Angiotensin-II	ID2019_004	26.04.2022	Hypotensjon	Angiotensin II
Darzalex	Daratumumab	ID2019_079	16.03.2022	Myelomatose	Daratumumab, lenalidomid og deksametason - Indikasjon II

Preparat	Virkestoff	ID-nr	Dato mottak	Sykdom	Bestilling
Venclyxto	Venetoclax	ID2019_096	12.01.2022	Kronisk lymfatisk leukemi	Venetoklaks (Venclyxto) - Indikasjon IV
Kyprolis	Karfilzomib	ID2019_122	11.04.2022	Myelomatose	Daratumumab (Darzalex), karfilzomib (Kyprolis) og deksametason
Imbruvica	Ibrutinib	ID2020_035	09.05.2022	Kronisk lymfatisk leukemi	Ibrutinib (Imbruvica) - Indikasjon IX
Olumiant	Baricitinib	ID2020_053	18.11.2021	Atopisk eksem	Baricitinib (Olumiant) - Indikasjon III
Jemperli	Dostarlimab	ID2020_086	28.10.2021	Endometriekreft	Dostarlimab
Opdivo/Yervoy	Nivolumab/Ipilimumab	ID2020_103	03.01.2022	Kolorektal kreft	Ipilimumab (Yervoy) / Nivolumab (Opdivo) - Indikasjon VI
Minjuvi	Tafasitamab	ID2020_111	17.12.2021	Diffust storcellet B-cellelymfom	Tafasitamab
Opdivo/Yervoy	Nivolumab/Ipilimumab	ID2020_112	22.12.2021	Solide tumore	Ipilimumab (Yervoy) / Nivolumab (Opdivo) - Indikasjon VII
Sarclisa	Isatuximab	ID2021_009	02.09.2021	Myelomatose	Isatuksimab (Sarclisa) - Indikasjon II
Brukinsa	Zanubrutinib	ID2021_010	27.09.2021	Waldenstrøms makroglobulinemi	Zanubrutinib
Bimzelx	Bimekizumab	ID2021_013	01.03.2022	Plakkpsoriasis	Bimekizumab
Darzalex	Daratumumab	ID2021_029	22.12.2021	Amyloidose	Daratumumab (Darzalex) - Indikasjon II
Verzenios	Abemaciclib	ID2021_038	03.06.2022	Brystkreft	Abemaciclib (Verzenios) - Indikasjon III
Zeposia	Ozanimod	ID2021_042	03.11.2021	Ulcerøs kolitt	Ozanimod (Zeposia) - Indikasjon II
Bylvay	Odevixibat	ID2021_046	02.02.2022	Kolestase	Odevixibat

Preparat	Virkestoff	ID-nr	Dato mottak	Sykdom	Bestilling
Xeljanz	Tofacitinib	ID2021_052	21.04.2022	Barneleddgikt Psoriasisartritt	Tofacitinib (Xeljanz) - Indikasjon IV
Aspaveli	Pegcetacoplan	ID2021_054	25.10.2021	Paroksysmal nattlig hemoglobinuri (PNH)	Pegcetacoplan
Saphnelo	Anifrolumab	ID2021_069	28.02.2022	Systemisk lupus erythematosus	Anifrolumab
Avakopan*	Avakopan	ID2021_070	20.04.2022	Granulomatøs polyangitt (GPA) Mikroskopisk polyangitt (MPA)	Avakopan - Indikasjon III
Xeljanz	Tofacitinib	ID2021_093	01.12.2021	Aksial spondyloartritt	Tofacitinib (Xeljanz) - Indikasjon V
Skyrizi	Risankizumab	ID2021_095	20.12.2021	Psoriasisartritt	Risankizumab (Skyrizi) - Indikasjon II
Vyepti	Eptinezumab	ID2021_100	14.01.2022	Migrene	Eptinezumab
Rybrevant	Amivantamab	ID2021_107	23.02.2022	Ikke-småcellet lungekreft	Amivantamab
Lumykras	Sotorasib	ID2021_108	02.03.2022	Ikke-småcellet lungekreft	Sotorasib
Tecentriq	Atezolizumab	ID2021_128	10.05.2022	Ikke-småcellet lungekreft	Atezolizumab (Tecentriq) - Indikasjon XX
Opdivo	Nivolumab	ID2021_136	25.05.2022	Spiserørskreft	Nivolumab (Opdivo) - Indikasjon XVII
Tebentafusp*	Tebentafusp	ID2022_009	24.05.2022	Melanom	Tebentafusp
Reblozyl	Luspatercept	ID2022_016	24.05.2022	Anemi	Luspatercept
Rinvoq	Upadacitinib	ID2022_044	07.06.2022	Ulcerøs kolitt	upadacitinib
Faricimab*	Faricimab	ID2022_045	03.05.2022	Diabetisk makulaødem (DMO)	faricimab
Faricimab*	Faricimab	ID2022_046	21.04.2022	Våt AMD	faricimab - indikasjon II

Her finner dere en samlet oversikt over de sakene Legemiddelverket har til behandling, de sakene hvor vi har mottatt dokumentasjon og de sakene hvor vi venter på dokumentasjon fra firmaene.

<https://legemiddelverket.no/offentlig-finansiering/metodevurderinger/saksbehandlingsstatus-for-metodevurderinger>

Listen vil oppdateres hver måned.

Saksnummer: 127-22

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Sekretariatet for nye metoder
Dato:	10.06.2022

Vedrørende ID2019_116 Esketamin (Spravato) ved behandlingsresistent depresjon**Hva saken omhandler i korte trekk**

Formålet med saken er å orientere Bestillerforum for nye metoder om Sak 077-2022 i interregionalt fagdirektørmøte 23. mai 2022: «ID2019_116 Esketamin (Spravato) ved behandlingsresistent depresjon».

Beslutning fra interregionalt fagdirektørmøte 23. mai 2022

Det vises til sak i Beslutningsforum for nye metoder 25.10.2021 (Sak 140-2021) med følgende beslutning:

1. Esketamin (Spravato) innføres ikke til bruk ved behandlingsresistent depresjon.
2. Beslutningsforum for nye metoder ser det som viktig å ta i bruk nye medikamenter til denne pasientgruppen men det er lav kvalitet på tilgjengelig dokumentasjon, stor usikkerhet knyttet til vurderingen av klinisk nytte av behandlingen og prisen er for høy.
3. Fagdirektørene går i dialog med fagmiljøene for å få innspill om klinisk nytte og bruksområde.

Nye metoder mottok tilleggsdokumentasjon fra Janssen-Cilag om dokumentasjon på eventuelle subgrupper 25.02.2022. Statens legemiddelverk er bedt om å gjøre en overordnet, foreløpig vurdering av den innsendte dokumentasjonen.

Konklusjon fra interregionalt fagdirektørmøte:

- Fagdirektørene ser at det kan være nyttig behandling, men det er dårlig dokumentasjon for klinisk nytte, og prisen er høy. Det er ikke mulig å identifisere subgrupper som kan ha større nytte av behandling med esketamin enn totalpopulasjonen.
- Behandling med esketamin vurderes på nytt når ytterligere dokumentasjon på nytten av behandlingen og/eller nytt pristilbud foreligger.
- Fagdirektørene er positive til et evt. initiativ til en klinisk studie der det sammenlignes med intravenøs ketamin-behandling. Det forberedes en sak til møte 29. august

Konklusjonen refereres i Bestiller- og Beslutningsforum.

Vedlegg: Referat fra interregionalt fagdirektørmøte (Sak 077-2022)

Referat fra:	Interregionalt fagdirektørmøte	Dato:	23. mai 2022
--------------	--------------------------------	-------	--------------

Saksnr.	Sak	Ansvar	Vedlegg
077-2022	ID2019_116 Esketamin (Spravato ®) ved behandling av behandlingsresistent depresjon Saksframlegg og brev fra Janssen-Cilag var sendt ut sammen med innkallingen. <i>Gunn Fredriksen, Michael Vester, Ingvild Klevan og Asbjørn Mack deltok under behandling av saken.</i> Gunn Fredriksen orienterte og saken ble diskutert. Saken ble behandlet i sak 140-2021 i Beslutningsforum. Nye metoder mottok tilleggsdokumentasjon fra Janssen-Cilag om dokumentasjon på ev. subgrupper 25.02.2022. SLV er bedt om å gjøre en overordnet, foreløpig vurdering av den innsendte dokumentasjonen. Konklusjon: - Fagdirektørene ser at det kan være nyttig behandling, men det er dårlig dokumentasjon for klinisk nytte, og prisen er høy. Det er ikke mulig å identifisere subgrupper som kan ha større nytte av behandling med esketamin enn totalpopulasjonen. - Behandling med esketamin vurderes på nytt når ytterligere dokumentasjon på nytten av behandlingen og/eller nytt pristilbud foreligger. - Fagdirektørene er positive til et evt. initiativ til en klinisk studie der det sammenlignes med intravenøs ketamin-behandling. Det forberedes en sak til møte 29. august Konklusjonen refereres i Bestiller- og Beslutningsforum	HS	

Saksnummer: 128-22

Notat til Bestillerforum for nye metoder

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Folkehelseinstituttet ved Vida Hamidi
Dato:	10.06.2022

ID2021_124 – Natalizumab (Tysabri) subkutan formulering med et forlenget doseringsintervall til behandling av relapserende remitterende multipel sklerose - Revurdering

Hva saken omhandler i korte trekk

Folkehelseinstituttet (FHI) har i dialog med kliniske fageksperter vurdert dokumentasjon for natalizumab med et forlenget doseringsintervall og foreslår oppdragsbeskrivelse.

Bakgrunn for saken

Bestillerforum for nye metoder ba (22.11.2021) Folkehelseinstituttet å vurdere, i dialog med kliniske fageksperter, dokumentasjonen (NOVA-studien) for effekt av natalizumab subkutan med et forlenget doseringsintervall til behandling av relapserende remitterende multipel sklerose (RRMS) og komme tilbake til Bestillerforum for nye metoder med forslag til oppdragsbeskrivelse (1).

Informasjon til Bestillerforum RHF

Innledning

Natalizumab er indisert som sykdomsmodifiserende monoterapi hos voksne med svært aktiv RRMS og høy sykdomsaktivitet til tross for behandling med et fullstendig og adekvat behandlingsregime med minst én sykdomsmodifiserende behandling, eller pasienter med raskt utviklende alvorlig RRMS.

Natalizumab intravenøst har hatt markedsføringstillatelse i Norge siden 2006. Den anbefalte dosen til voksne er 300 mg gitt én gang hver 4. uke (2).

Natalizumab subkutan er en ny formulering av natalizumab som fikk markedsføringstillatelse i EU 7. april 2021. Indikasjon og dosering er identisk med natalizumab intravenøst. Behandling skal igangsettes og kontinuerlig overvåkes av spesialist med erfaring fra diagnostisering og behandling av nevrologiske lidelser, med rask tilgang til MR. Hjemmebehandling anbefales ikke og behandlingen skal administreres av helsepersonell (2). Sikkerhetsprofilen og effekt av subkutan administrering av natalizumab er sammenlignbar med intravenøs behandling. Det er imidlertid begrenset mengde data for den subkutane formuleringen i pasientpopulasjonen som ikke tidligere har fått natalizumab (3).

Tidligere metodevurderinger av natalizumab

FHI ferdigstilte en fullstendig metodevurdering av sykdomsmodifiserende behandling for RRMS, inkludert natalizumab intravenøst, i 2019 (4). Resultater fra den fullstendige metodevurderingen viste at natalizumab intravenøst ikke var et kostnadseffektivt behandlingsalternativ sammenlignet med de fleste andre MS-legemidlene. På bakgrunn av dette besluttet (18.11.2019) Beslutningsforum for nye metoder at bruken av natalizumab intravenøst skal begrenset til kun pasienter som allerede behandles med dette legemiddelet (5).

På grunn av manglende dokumentasjon på kliniske effekt av natalizumab til pasienter som har annen autoimmun sykdom (som Crohns sykdom), immunsvekkelse som følge av sin MS-sykdom eller av andre årsaker eller pasienter med behandlingssvikt på både rituximab og cladribin, og på bakgrunn av den helseøkonomiske modellen i den fullstendige metodevurderingen besluttet (30.03.2020) Beslutningsforum at natalizumab ikke innføres til overnevnte undergruppene (6). Beslutningsforum besluttet (21.11.2021) imidlertid at natalizumab intravenøst innføres midlertidig til behandling av RRMS pasienter som skal starte sykdomsmodulerende behandling og har økt risiko for alvorlig forløp av covid-19, som ikke er bærere av John-Cunningham (JC)-virus, og med en eller flere av definerte risikofaktorer (7).

En forenklet metodevurdering hvor den helseøkonomiske modellen i den fullstendige metodevurderingen er oppdatert med data for natalizumab subkutant ble utført av FHI (3). På bakgrunn av den forenklete metodevurderingen og prisnotatet fra Sykehusinnkjøp HF besluttet (31.05.2021) Beslutningsforum at med hensyn til nytte ved natalizumab til subkutan injeksjon var prisen på legemidlet for høy og ikke skal innføres (8). Sykehusinnkjøp HF ble bedt å forhandle videre med leverandøren om pris, men leverandøren har ikke ønsket å gi et nytt pristilbud (8).

Natalizumab med et forlenget doseringsintervall til behandling av RRMS

Intravenøs behandling med natalizumab hver 6. uke

Effekt og sikkerhet av natalizumab 300 mg intravenøst med et forlenget doseintervall, hver 6. uke, for behandling av RRMS pasienter ble vurdert i en randomisert, kontrollert, åpen, bedømmer-blindet fase 3-studie (NOVA-studien) (9). Studien inkluderte 499 pasienter (18-60 år) som hadde en EDSS-score på $\leq 5,5$ ved screening. Alle pasientene som deltok i studien fikk minst ett års behandling med natalizumab intravenøst hver 4. uke og var klinisk stabile, dvs. pasienter som byttet til behandling med natalizumab intravenøst hver 6. uke etter minst 12 måneder behandling med natalizumab intravenøst hver 4. uke er sammenlignet med pasienter som fortsatte med natalizumab intravenøst hver 4. uke (9). Basert på resultater fra NOVA-studien ble preparatomtalen for natalizumab, seksjon 5.1: *Intravenøs administrering hver 6.uke*, oppdatert (10.02.2022) (10).

Resultater fra NOVA-studien viste en numerisk forskjell i gjennomsnittlig antall nye eller nylig forstørrede T2 hyperintense lesjoner i uke 72 mellom de to gruppene (den sekundære vurderingen: 0,31 hver 6. uke vs. 0,06 hver 4. uke; $p=0,044$) (9). Forskjellen var hovedsakelig på grunn av to pasienter med ekstreme lesjon-verdier i gruppen som behandles med 6-ukers doseringsintervall. Imidlertid er det diskutert i studien at de ekstreme T2-lesjonstallene i de to pasientene kan ha vært relatert til andre faktorer enn effekten av 6-ukers doseringsintervall, som for eksempel forlenget periode uten sykdomsmodifiserende behandling etter å avbryte behandlingen i uke 55 hos en av de pasientene, og konfundering fra asymptomatisk progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) hos den andre pasienten (9).

Resultatene viste også det var ingen klinisk relevant forskjell i sekundære kliniske endepunkter, årlig angrep (ARR) og tid to 24-uke bekreftet sykdomsforverring (CDW), eller MR-endepunkter i uke 72 mellom dosering hver 6. uke og dosering hver 4. uke. Sikkerhetsprofilen for natalizumab hver 6. uke var også i samsvar med sikkerhetsprofilen for natalizumab hver 4. uke (9). Imidlertid var studien ikke designet for å vurdere non-inferiority (ikke-underlegenhets-studier), og at studien ikke hadde

statistisk styrke til å vise ekvivalens mellom de to ulike doseringsintervallene dermed det er noe usikkerhet knyttet til tolkning av effektestimatene (9).

NOVA-studien (en prospektiv studie) var ikke designet for å sammenligne risiko for PML i de to ulike doseintervaller. Det ble observert et tilfelle (symptomatisk) av PML i gruppen som behandlet med natalizumab hver 6. uke. Dette understreker at selv om risiko for PML kan reduseres med natalizumab med et forlenget doseringsintervall, er det fortsatt viktig at alle pasienter må overvåkes regelmessig gjennom behandling med natalizumab om tidlige tegn og symptomer på PML (9). Risiko for PML ved behandling med natalizumab intravenøst med et forlenget doseringsintervall er vurdert i en retrospektiv analyse (TOUGH-registret) (11). Studien sammenlignet risikoen for PML for pasienter behandlet med natalizumab med forlenget doseringsintervall (gjennomsnittlig doseringsintervall på ca. 6 uker etter pasienter behandlet minst ett år med natalizumab hver 4. uke og hadde ikke anfall i året før doseringsbytte) med pasienter behandlet hver 4. uke. Analysen viste det er en lavere risiko for PML hos pasienter behandlet med forlenget doseringsintervall (HR: 0,06, 95 % KI 0,01-0,22) (11).

Subkutan behandling med natalizumab hver 6. uke

Det er tidligere vurdert at effekt og sikkerhetsprofilen av subkutan administrering av natalizumab hver 4. uke er sammenlignbar med intravenøs administrering av natalizumab (stand doseringsintervall). På bakgrunn av dette mener leverandøren av natalizumab at det samme resultater for intravenøs formulering med et forlenget doseringsintervall vil gjelde subkutan formulering med et forlenget doseringsintervall (12).

FHI har vært i dialog med leverandøren og ble informert at det foregår en på subkutan administrasjonsform med et forlenget doseintervall, men dataene foreligger foreløpig ikke. Ifølge leverandøren forventes det at data for subkutan administrasjonsform blir tilgjengelig først i 2023 (Biogen, personlig kommunikasjon). I preparatomtalen for natalizumab spesifiserte også at ingen kliniske data foreligger om sikkerhet eller effekt for forlenget doseringsintervall med den subkutane administreringsveien (10).

FHI har ikke tilgang til noen data til å kunne vurdere natalizumab subkutant med et forlenget doseringsintervall.

Innspill fra fageksperter

FHI har vært i dialog med LIS-MS spesialistgruppen og har fått følgende innspill angående resultater fra NOVA-studien og bruk av natalizumab subkutant med et forlenget doseringsintervall (13).

Fagekspertene påpeker at en viktig begrensning ved NOVA-studien er at studien kun omfattet pasienter som i utgangspunktet var klinisk stabile på 4-ukers doseringsintervall. I klinisk praksis vil det derfor neppe være aktuelt å starte direkte med 6-ukers behandlingsintervall. Fagekspertene mener videre at selv om studien ikke hadde statistisk styrke til å vise ekvivalens mellom 4-ukers og 6-ukers behandlingsintervall, med unntak av to pasienter i gruppen som behandles med 6-ukers doseringsintervall med ekstreme lesjon-verdier, ser det ut at effekt og sikkerhetsprofil for natalizumab intravenøst hver 4. uke og hver 6. uke er sammenlignbare.

Likevel basert på klinisk erfaring opplever mange pasienter som behandlet med natalizumab intravenøst med forlenget doseringsintervall (hver 6. uke) «*wearing-off*» symptomer (slitasje symptomer som tretthet, koordinasjons- eller motoriske problemer), noe som resulterer i at pasienter opplever redusert livskvalitet. En norsk observasjonsstudie indikerte også at behandling med natalizumab med forlenget doseringsintervall har økt slitasje symptomer spesielt hos pasienter med pre-eksisterende slitasje (14).

Angående natalizumab subkutant med et forlenget doseringsintervall fikk FHI tilbakemelding fra fageksperter at de heller ikke har hatt tilstrekkelig tilgang til relevante data til å danne seg en selvstendig oppfatning av dette.

Anslag på antall pasienter som kan være aktuelle for behandling med natalizumab subkutant med forlenget doseringsintervall

Ifølge leverandøren ble ca. 880 pasienter i Norge behandlet med natalizumab intravenøst i september 2021 (12). Om natalizumab subkutant blir innføres, på grunn av kortere reisevei og trolig kortere behandlingstid, forventer fagekspertene at mange av eksisterende brukere av natalizumab intravenøst vil ønske å gå over til subkutan behandling.

Samtidig ifølge fagekspertene vil en betydelig mindre andel ønske å gå over fra standard behandlingsdose (hver 4. uke) til et forlenget doseringsintervall (hver 6. uke). Overgang til 6-ukers doseringsintervall vil ikke være aktuelt før etter ett år. Pasienter som eventuelt starter med natalizumab vil rutinemessig testes for anti-JCV-antistoffer hver 6. måned, og ved konvertering til JCV-positiv status vil nok de aller fleste av disse skifte til annen behandling. I tillegg viste klinisk erfaring fra pandemiperioden at symptombyrde økte i siste del av behandlingsintervallet hos mange pasienter som skiftet fra hver 4. uke behandling med natalizumab til hver 6. uke doseringsintervall. Pasientene opplevde redusert livskvalitet og har gått tilbake til 4-ukers behandlingsintervall. Dermed forventer fagekspertene at et lite fåtall av de pasienter som allerede behandles med natalizumab vil skifte fra 4-ukers behandlingsintervall til 6-ukers behandlingsintervall.

Flere pasienter som behandles med kladribin eller s1p reseptor modulatorer (dimetylfumarat, teriflunomid, glatirameracetat og interferonpreparater) og opplever sykdomsgjennombrudd eller bivirkninger vil kunne være aktuelle for behandling natalizumab (om igjen innføres). Disse vil imidlertid starte med 4-ukers doseringsintervall og ikke være aktuelle for et forlenget doseringsintervall før det har gått ett år. I tillegg forventer fagekspertene at svært få pasienter vil gå fra rituksimab til natalizumab med et forlenget doseringsintervall (13).

Oppsummering

Foreløpig er effekt og sikkerhet av natalizumab 300 mg med forlenget doseringsintervall (hver 6. uke) kun vurdert for intravenøs formulering i en randomisert studie (NOVA-studie). Selv om det er noe usikkerhet knyttet til effektestimater, basert på resultater fra NOVA-studien og tilbakemeldingen fra fagekspertene er effekt og sikkerhetsprofil for natalizumab intravenøst hver 4. uke og for natalizumab intravenøst hver 6. uke sammenlignbare. Risiko for PML kan reduseres med natalizumab med et forlenget doseringsintervall. Imidlertid er dette kun vist for pasienter som fikk minst ett års behandling hver 4. uke og var klinisk stabile. I tillegg viste klinisk erfaring at symptombyrde øker i siste del av behandlingsintervallet hos pasienter som skifter fra hver 4. uke behandling med natalizumab til hver 6. uke. Dette resulterer i at pasienter opplever redusert livskvalitet.

Ingen kliniske data foreligger foreløpig verken vedrørende sikkerhet eller effekt for forlenget doseringsintervall med den subkutane administreringsveien. FHI fikk heller ikke bekreftelse fra fagekspertene at effekt og sikkerhetsprofilene for natalizumab subkutant med forlenget doseringsintervall er sammenlignbare med natalizumab subkutant standard doseintervall.

Om natalizumab subkutant innføres, vil ifølge fagekspertene, mange av pasientene som behandles intravenøst ønske å gå over til subkutan behandling. Samtidig forventer fagekspertene at et lite fåtall av de pasienter som allerede behandles med natalizumab vil skifte fra 4-ukers doseringsintervall til et forlenget doseringsintervall (hver 6. uke).

FHI foreslår at om det skal utføres en metodevurdering av natalizumab subkutant med et forlenget doseringsintervall bør dette avvente til leverandøren sender søknad til EMA om oppdatert dosering for subkutan formulering (regulatorisk godkjenning), og tilstrekkelige data for subkutan administrering hver 6. uke foreligger.

Referanser

1. Natalizumab (Tysabri). Behandling av relapserende remitterende multipel sklerose (RRMS). Formulering til subkutan injeksjon – Revurdering (ID2021_124). Tilgjengelig fra: <https://nyemetoder.no/metoder/natalizumab-tysabri-revurdering>
2. Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC): natalizumab (Tysabri) (20. mai.2022) Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tysabri-epar-product-information_no.pdf
3. Hamidi V. Natalizumab subkutant til behandling av relapserende remitterende multipel sklerose: forenklet metodevurdering. Folkehelseinstituttet, 2021.
4. Hagen G, Lund UH, Fretheim A, Hamidi V. Disease modifying treatments for relapsing remitting multiple sclerosis. A health economic evaluation. Norwegian Institute of Public Health, 2019.
5. Protokoll Beslutningsforum for nye metoder 18. november 2019. Tilgjengelig fra: <https://nyemetoder.no/Documents/Beslutninger/Protokoll%20Beslutningsforum%2018NOV2019.pdf>
6. Nye metoder. Natalizumab (Tysabri) - Indikasjon II. For undergrupper av pasienter med attackpreget multipel sklerose (RRMS). Tilgjengelig fra: <https://nyemetoder.no/metoder/natalizumab-tysabri-indikasjon-ii>
7. Nye metoder. Natalizumab (Tysabri) - Indikasjon V. Behandling av pasienter med relapserende remitterende multipel sklerose og økt risiko for alvorlig forløp av covid 19. Tilgjengelig fra: <https://nyemetoder.no/metoder/natalizumab-tysabri-indikasjon-v>
8. Nye metoder. Natalizumab (Tysabri) - Indikasjon IV. Behandling av relapserende remitterende multipel sklerose (RRMS). Formulering til subkutan injeksjon. Tilgjengelig fra: <https://nyemetoder.no/metoder/natalizumab-tysabri-indikasjon-iv>
9. Foley JF, Defer G, Ryerson LZ, Cohen JA, Arnold DL, Butzkueven H, Cutter G, Giovannoni G, Killestein J, Wiendl H, Smirnakis K, Xiao S, Kong G, Kuhelj R, Campbell N; NOVA study investigators. Comparison of switching to 6-week dosing of natalizumab versus continuing with 4-week dosing in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (NOVA): a randomised, controlled, open-label, phase 3b trial. Lancet Neurol. 2022
10. Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC): Natalizumab (Tysabri) (20. mai 2022. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tysabri-epar-product-information_no.pdf
11. Ryerson LZ, Foley J, Chang I, Kister I, Cutter G, et al. Risk of natalizumab-associated PML in patients with MS is reduced with extended interval dosing. Neurology. 2019
12. Nye metoder. Forslagsskjema Tysabri subkutant 6-ukers behandlingsintervall. 17. september 2021. Tilgjengelig fra: [https://nyemetoder.no/Documents/Forslag/ID2021_124%20Natalizumab%20sub%20inj%20TYSSC_Q6W_Biogen%20\(forslag\).pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Forslag/ID2021_124%20Natalizumab%20sub%20inj%20TYSSC_Q6W_Biogen%20(forslag).pdf)
13. Personlig kommunikasjon med LIS-MS spesialistgruppen. 24. mars 2022.
14. Bringeland GH, Blaser N, Myhr KM, Vedeler CA, Gavasso S. Wearing-off symptoms during standard and extended natalizumab dosing intervals: Experiences from the COVID-19 pandemic. J Neurol Sci. 2021

Saksnummer: 129-22.

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder
Dato:	08.06.2022

Oppfølging av oppdrag fra HOD etter Evalueringen

Hva saken omhandler i korte trekk

Det er enighet om at det er behov for at Bestillerforum for nye metoder har et fast punkt på møtene i Bestillerforum en tid fremover for at det skal være anledning til å drøfte det som det eventuelt er behov for i felleskap.

Saksnummer: 130-22.

Eventuelt