

### Innkalling til møte i Bestillerforum RHF

- Sted:** Skype
- Tidspunkt:** Mandag 14. desember. Tidspunkt ettersendes.
- Deltakere:** Helse Nord RHF v/Leder i Bestillerforum RHF Fagdirektør Geir Tollåli  
Helse Sør-Øst RHF v/ Fagdirektør Jan Frich  
Helse Vest RHF v/Fagdirektør Baard-Christian Schem  
Helse Midt-Norge RHF v/ Fagdirektør Henrik Andreas Sandbu  
Helsedirektoratet v/ Seniorrådgiver Ingvild Grendstad  
Helsedirektoratet v/ Seniorrådgiver Hege Wang  
Folkehelseinstituttet v/ Fungerende avdelingsdirektør Martin Lerner  
Folkehelseinstituttet v/ Fungerende fagdirektør Kjetil G. Brurberg  
Statens legemiddelverk v/Enhetsleder Elisabeth Bryn  
Statens legemiddelverk v/ Seniorrådgiver Camilla Hjelm  
Statens strålevern v/ Seksjonssjef Ingrid Espe Heikkilä  
Sykehusinnkjøp HF, v/ Avdelingsleder Runar Skarsvåg  
Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler v/ fagsjef Asbjørn Mack  
Helse Sør-Øst RHF, v/ Prosjektleder Ole Tjomsland  
Helse Vest RHF v/ Rådgiver Håvard Loftheim  
Helse Nord RHF v/ Rådgiver Hanne Husom Haukland  
Helse Midt-Norge RHF v/Seniorrådgiver Gunn Fredriksen  
Brukerrepresentant Øystein Kydland
- Kopi:** Randi Midtgard Spørck, fagdirektørsekretariatet, Helse Nord 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 RHF Fagdirektør Geir Tollåli

- Sak 216-20 Protokoll fra 23. november 2020. *Til godkjenning.*
- Sak 217-20 Forslag: ID2020\_098 Tocilizumab (RoActemra) for kjempecellearteritt - Ny vurdering. (Fra tidligere har vi ID2017\_023). *Til drøfting.*
- Sak 218-20 Metodevarsel: ID2020\_096 Hypoglossal nervestimulering til behandling av obstruktiv søvnapné. *Til drøfting.*
- Sak 219-20 Metodevarsel: ID2020\_113 Belatacept (Nulojix) til bruk i konvertering fra et kalsinevrin-hemmerbasert regime til et belataceptbasert regime etter transplantasjon. *Til drøfting.*
- Sak 220-20 Metodevarsel: ID2020\_103 Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med ipilimumab (Yervoy) til behandling av voksne med manglende uttrykk av dMMR eller MSI-H metastatisk kolorektal kreft. *Til drøfting.*
- Sak 221-20 Metodevarsel: ID2020\_104 Risdiplam til behandling av spinal muskeltrofi (SMA). *Til drøfting.*

## NYE METODER

- Sak 222-20 Metodevarsel: ID2020\_105 Kabozantinib (Cabometyx) og nivolumab (Opdivo) i kombinasjon til førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom. *Til drøfting.*
- Sak 223-20 Metodevarsel: ID2020\_106 Osimertinib (Tagrisso) til adjuvant behandling etter komplett tumorreseksjon hos pasienter med EGFR-mutasjonspositiv ikke-småcellet lungekreft. *Til drøfting.*
- Sak 224-20 Metodevarsel: ID2020\_107 Roxadustat til behandling av anemi hos voksne med kronisk nyresvikt. *Til drøfting.*
- Sak 225-20 Metodevarsel: ID2020\_108 Pralsetinib (Gavreto) til behandling av RET-positiv, ikke-småcellet lungekreft etter kjemoterapi. *Til drøfting.*
- Sak 226-20 Metodevarsel: ID2020\_109 Bevacizumab til behandling av voksne pasienter med neovaskulær makuladegenerasjon assosiert med aldring og diabetes. *Til drøfting.*
- Sak 227-20 Metodevarsel: ID2020\_110 Azacitidin til behandling av voksne pasienter med akutt myelogen leukemi. *Til drøfting.*
- Sak 228-20 Metodevarsel: ID2020\_111 Tafasitamab i kombinasjon med lenalidomid, etterfulgt av tafasitamab monoterapi, til behandling av voksne med residiverende eller refraktær diffust storcellet B-celle lymfom (RR-DLBCL) inkludert DLBCL som oppstår fra lavgradig lymfom, som ikke er kandidater for stamcelletransplantasjon. *Til drøfting.*
- Sak 229-20 Metodevarsel: ID2020\_112 Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med ipilimumab (Yervoy) til førstelinjebehandling av voksne pasienter med ikke-resekerbar malignt pleuralt mesoteliom. *Til drøfting.*
- Sak 230-20 Vedrørende oppdrag: ID2020\_029\_Hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for elexakaftor/tezakaftor/ivakaftor (Kaftrio) som kombinasjonsbehandling av cystisk fibrose. Notat. *Til drøfting.*
- Sak 231-20 Presisering av navn på metoder og oppdrag. Notat fra sekretariatet for Nye metoder og Statens legemiddelverk. *Til orientering.*
- Sak 232-20 Oppdrag som foreslås avbestilt da MT er trukket: ID2017\_069, ID2017\_077, ID2017\_081, ID2018\_104 og ID2018\_127. Notater fra Statens legemiddelverk. *Til drøfting.*
- Sak 233-20 Oppdrag gitt for ID2018\_114, ID2019\_029\_Larotrectinib (Vitrakvi) for pasienter over 12 år som har lokalavansert eller metastatisk kreft med NTRK-fusjonspositive solide svulster (...). Notat fra Statens legemiddelverk. *Til drøfting.*
- Sak 234-20 Prosjekt Verktøystøtte for Nye metoder. Notat fra Sekretariatet/prosjektleder. Status og diskusjonspunkter i forbindelse med ny oppstart. Prosjektleder deltar i møtet. *Til drøfting.*
- Sak 235-20 Eventuelt

# Møte i Bestillerforum RHF 23. november 2020

man 23 november 2020, 08:30 - man 23 november 2020, 09:25

Video-/telefonkonferanse

## Deltakere

Geir Tollåli, Jan Frich, Baard-Christian Schem, Henrik Andreas Sandbu, Hege Wang, Ingvild Grendstad, Elisabeth Bryn, Anette Grøvan, Asbjørn Mack, Runar Skarsvåg, Kjetil Brurberg, Martin Lerner, Ingrid Espe Heikkilä, Øystein Kydland, Hanne Husom Haukland, Gunn Fredriksen, Håvard Loftheim, Michael Vester, Ellen Nilsen, Helene Orthagen, Karianne Mollan Tvedt, Barbra Schjoldager Frisvold, Björn Gustafsson, Randi Spørck, Arna Desser (sak 215-20)

## Møteprotokoll

### Sak 204-20 Protokoll fra møte 26. oktober 2020. Til godkjenning.

#### Beslutning

Protokoll fra møtet 26.10.2020 ble godkjent. Protokollen er publisert.

### Sak 205-20 Forslag: ID2020\_092 Transperineal biopsitaking ved mistanke om prostatakraft. Til drøfting.

Bestillerforum RHF ber om, dersom mulig, at metodevurderingen sier noe om kvaliteten på biopsiene avhengig av hvilken metode som brukes.

#### Beslutning

Fullstendig metodevurdering gjennomføres ved Folkehelseinstituttet på transperineal biopsitaking sammenlignet med transrektal biopsitaking ved mistanke om prostatakraft. Metodevurderingen skal inneholde en kostnadskonsekvensanalyse.

### Sak 206-20 Metodevarsel: ID2020\_097 Buprenorfinimplantat (Sixmo) som substitusjonsbehandling ved opioidavhengighet. Til drøfting.

#### Beslutning

En forenklet metodevurdering med en oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader sett i forhold til behandlingsalternativer i norsk klinisk praksis (D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for Buprenorfinimplantat (Sixmo) som vedlikeholdsbehandling for opioidavhengighet hos klinisk stabile voksne pasienter som ikke krever mer enn 8 mg/dag med sublingval buprenorfin, innen en ramme av medisinsk, sosial og psykologisk behandling. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

### Sak 207-20 Metodevarsel: ID2019\_102 Imlifidase (Idefirix) til desensibiliserende behandling av voksne nyretransplantasjonspasienter med svært høy sensibilitet og positiv kryssmatch....(...). Oppdatert varsel. Til drøfting.

#### Beslutning

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for Imlifidase (Idefirix) indisert til desensibiliserende behandling av voksne nyretransplantasjons-pasienter med svært høy sensibilitet og positiv kryssmatch mot en tilgjengelig, avdød donor. Bruken av Idefirix bør forbeholdes pasienter som sannsynligvis ikke vil være aktuelle for transplantasjon gjennom tildelingssystemet for tilgjengelige nyrer, inkludert prioriteringsprogrammer for pasienter med svært høy sensibilitet. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

### Sak 208-20 Oppdrag: ID2019\_140 Guselkumab (Tremfya) til behandling av psoriasisartritt. Innspill om endret løp fra leverandør. Til drøfting.

Dette er et terapiområde med mange tilgjengelige legemidler og etablert konkurranse. Det bestilles ikke en kostnadseffektivitetsanalyse for denne subpopulasjonen.

## Bestilling

Bestillerforum RHF opprettholder tidligere beslutning om forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt og sikkerhet (A).

---

## Sak 209-20 Oppdrag: ID2018\_052 Fotosektiv vaperisering ved benign prostatahyperplasi. Notat fra Folkehelseinstituttet. Til drøfting.

Oppdrag ID2018\_052 har hovedfokus på en enkeltmetode til behandling av benign prostatahyperplasi, fotosektiv vaperisering. Det er nå under utarbeidelse en EUnetHTA-rapport som sammenligner ulike metoder til bruk ved benign prostatahyperplasi, inkludert TUR-P samt transuretral mikrobølgebehandling TUMT, oppdrag ID2020\_017. Rapporten er planlagt publisert våren 2021.

## Bestilling

Ferdigstilling av oppdraget ID2018\_052 avventer EUnetHTA-rapport som sammenligner ulike metoder til bruk ved benign prostatahyperplasi. Folkehelseinstituttet utarbeider et notat og melder inn saken til Bestillerforum RHF når EUnetHTA-rapporten er publisert.

Videre behandling i Nye metoder av metode/oppdrag ID2020\_017 avventer EUnetHTA-rapporten.

---

## Sak 210-20 Fullstendig metodevurdering på humant immunglobulin – hvordan legge opp arbeidet. Notat fra Sekretariatet for Nye metoder og Folkehelseinstituttet. Til drøfting.

Det kan forventes en situasjon med global mangel på immunglobuliner.

Prioriteringskriteriene skal legges til grunn for beslutninger om hvem som skal tilbys behandling.

Sykehusinnkjøp HF har oversikt over priser og størrelser på innkjøp. I dag er bruken fordelt ulikt mellom helseregionene.

Det er viktig å få belyst dokumentasjonsgrunnlaget for behandling i ulike pasientgrupper, ved hvilke indikasjoner brukes det mest? Hvor er det mest usikkert dokumentasjonsgrunnlag? For å få et best mulig utgangspunkt for prioriteringer er det i tillegg et behov for å se på forbruket (spesielt økninger) og variasjoner i bruk mellom helseregioner.

## Bestilling

Forenklet metodevurdering type D (kartlegging) som tar utgangspunkt i effektdokumentasjon for ulike bruksområder/indikasjoner for humant immunglobulin gjennomføres ved Folkehelseinstituttet. I lys av forventet global mangel bør metodevurderingen se særlig på områder med økt forbruk og der det er stor variasjon i forbruk mellom helseforetakene. Sykehusinnkjøp HF, LIS bidrar inn i arbeidet. (ID2020\_114).

---

## Sak 211-20 Metodevurderingsrapporter – foretrukket språk. Notat fra sekretariatet for Nye metoder. Til drøfting.

Det er viktig for åpenhet og transparens i Nye metoder at metodevurderingsrapportene er forståelige og tilgjengelige, også for pasienter og brukere. Samtidig er det viktig både å kunne dra nytte av, og bidra til, samarbeid med andre land både nordisk og internasjonalt om metodevurderingsarbeidet. Det understrekes at det uansett skriftspråk må utarbeides et omfattende og frittstående sammendrag på norsk.

Bestillerforum RHF ser at det kan være behov for en diskusjon rundt språk i rapportene også i Bestillingsforum for nye metoder.

## Bestilling

Sekretariatet for Nye metoder utarbeider et notat vedrørende språk i metodevurderingsrapporter. Notatet sendes til de regionale helseforetakene.

## **Sak 212-20 Behandling av saker i Nye metoder som ikke får markedsføringstillatelse (MT). Notat fra aktører i Nye metoder. Til drøfting.**

I enkelte saker er det bestilt en metodevurdering på en metode som senere viser seg ikke å få markedsføringstillatelse (MT).

Det er viktig at det er tydelig for alle hva som gjelder for bruken av en metode som ikke får MT.

I utgangspunktet innebærer en avbestilling av en metodevurdering fordi legemiddelet ikke får MT i EMA, at legemiddelet ikke skal tas i bruk (ev. ikke tas i bruk på den aktuelle indikasjonen).

I enkelte saker kan det være behov for å vurdere beslutningen. Det er fagdirektørene i de fire RHF-ene som må vurdere behovet.

### **Beslutning**

Saker der det er bestilt metodevurdering på en metode som ikke får markedsføringstillatelse, tas fortløpende opp til behandling i Bestillerforum RHF.

---

## **Sak 213-20 Organdonasjon – oppsummering av hørings svar. Notat fra sekretariatet for Nye metoder. Til drøfting**

Sekretariatet for nye metoder har oppsummert høringen om "Organdonasjon med bruk av normoterm regional perfusjon hos pasienter som dør av hjerte- og åndedrettsstans når livsforlengende behandling avsluttes".

Det videre arbeidet vil bli fulgt opp av fagdirektørene i RHF-ene.

### **Beslutning**

Saken oversendes de regionale helseforetakene som forbereder videre saksgang, inkludert vurdering av behov for forskriftsendring.

---

## **Sak 214-20 Prosjekt Verktøystøtte for Nye metoder. Status ved sekretariatet for Nye metoder. Til orientering.**

De ble ikke tid til å ta opp denne saken i dette møtet.

### **Beslutning**

Saken tas opp i neste møte.

---

## **Sak 215-20 Eventuelt**

**Sak A:**Oppdrag: ID2019\_072\_Legemidler til behandling ved relapserende, remitterende myelomatose (RRMM).

Folkehelseinstituttet ønsket å drøfte om legemidler, som ikke var inkluderte i kartleggingsoversikten som dannet grunnlag for gjennomføringen av den fullstendige metodevurderingen, er relevante å inkludere i den fullstendige metodevurderingen av legemidler ved RRMM.

Generell og spesifikk diskusjon om inkludering av ytterligere nye legemidler i fullstendige metodevurderinger som er under arbeid: Diskusjon rundt at det ikke vil være mulig å inkludere alle nye legemidler løpende til en fullstendig metodevurdering uten å forsinke arbeidet. Nye legemidler ivaretas i andre bestillinger i Nye metoder og kan eventuelt inkluderes i oppdaterte versjoner av fullstendige metodevurderinger. Folkehelseinstituttet og Statens legemiddelverk bør samarbeide om disse prosessene, og ved behov for avklaringer melde saker til drøfting i Bestillerforum RHF.

### **Beslutning**

Legemidler til relapserende, remitterende myelomatose (RRMM) som ikke var inkluderte i kartleggingsoversikten til RRMM ivaretas i andre bestillinger i Nye metoder, og kan eventuelt inkluderes i senere oppdateringer av den fullstendige metodevurderingen.

**Sak B:** Diskusjon om analyser av kostnader i metodevurderinger fra Folkehelseinstituttet.

Det er for eksempel i ettertid vist seg å være et behov for det i oppdrag ID2019\_086 om Intrakoronar litotripsi

### **Beslutning**

Sekretariatet for Nye metoder, Folkehelseinstituttet og Sykehusinnkjøp HF diskuterer hvordan få frem kostnader i metodevurderingsarbeidet med ID2019\_086 før saken tas videre.

## Saksnummer 217-20 Oppsummering fra sekretariatet

### **ID2020\_098 Tocilizumab (RoActemra) for kjempecellearteritt - Ny vurdering. (forslag)**

#### **Status for ID2017\_023 Tocilizumab (RoActemra) for kjempecellearteritt**

- Beslutning i Beslutningsforum for Nye metoder (27.08.2018): Tocilizumab (RoActemra) innføres ikke til behandling av kjempecellearteritt. Kjempecellearteritt (GCA) er en kronisk betennelse (vaskulitt) i store blodårer, som oftest blodårene til hjernen og øynene. Prisen er nå for høy, og en innføring av denne metoden/legemiddelet vil sannsynligvis øke de totale utgiftene som brukes på denne pasientgruppen. Dersom det tilbys en lavere pris, kan det gjøres en ny vurdering.

#### **Kort om metoden fra forslaget:**

- Forslagsstiller er: Martina Hansens Hospital/Norsk Revmatologisk Forening
- Forslagsstiller foreslår følgende PICO;  
**P:** Pasienter med kjempecellearteritt (KCA) som har behov for høyere prednisolondoser enn det som fremkommer av behandlingsplanen/nasjonale prosedyrer og som ikke tolererer eller ikke har tilstrekkelig effekt av Methotrexate.  
**I:** Behandling med Tocilizumab 165 mg sc/ uke  
**C:** Prednisolon (1. linjebehandling); Methotrexate (2. linjebehandling)  
**O:** Klinisk remisjon etter 1 års behandling
- Tocilizumab brukes som behandling hos KCA pasienter som får tilbakefall under prednisolonbehandling i EU, nordiske land og USA og anbefales av European League Against Rheumatism (EULAR) i sine retningslinjer.
- I Norge aktuell for inntil 100 KCA pasienter/år.
- KCA pasienter har høy morbiditet pga: 1. Synstap, 2. Omfattende bivirkninger av prednisolonbehandling (osteoporose med brudd, grå stær, glaukom, diabetes, hudblødninger, infeksjoner, depressive plager, vektøkning, muskelmassetap) 3. Utvikling avaneurysmer i aorta.
- Det forventes at metoden vil føre til reduksjon av kumulativ prednisolondose hos KCA-pasienter med dårlig respons på behandling med Prednisolon+ Methotrexate. I studier oppnås halvert kumulativ dose over 12 måneder.

#### **Egnehetsvurdering fra Statens legemiddelverk (innspillet vedlagt):**

- I den innsendte dokumentasjonen finnes ingen data som ikke var tilgjengelig i Legemiddelverkets opprinnelige rapport. De aspektene som blir påpekt som hovednytt av den nye behandlingen i forslaget er derfor tatt hensyn til i den forrige metodevurderingen.
- I den forrige metodevurderingen var det stor usikkerhet knyttet til langtidsdata, Roche har nå levert inn 3-årsdata til EMA, og det vil være mulig å modellere effekten over tid bedre. Samtidig var ikke tokilizumab kostnadseffektivt, selv i Roche sitt hovedscenario ved forrige metodevurdering, som inkluderte mindre legemiddelbruk enn det som blir beskrevet i forslaget.
- Ved forrige metodevurdering var det en lav QALY-gevinst, lavt prognosetap (alvorlighet) og en høy IKER.

# NYE METODER

- Med mindre prisene har forandret seg betydelig er det lite trolig at en revurdering vil føre frem til en annen konklusjon. Legemiddelverket foreslår å ikke bestille, eller eventuelt bestille et nytt prisnotat i første omgang.

**Innspill fra Sykehusinnkjøp HF:** Ingen. (Feilinfo. sendt til første versjon.)

**Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg (innspillene vedlagt):**

Helse Vest RHF:

**Faglig innspill:** Kjenner godt til metoden, hovedsakelig gjennom klinikk. Det er et klinisk behov for metoden og den bør prioriteres for metodevurdering.

-Prednisolon er hovedbehandling i dag og det er svært lite annen tilgjengelig behandling per i dag. Methotrexate er sjelden tilstrekkelig ved hissige sykdom eller residiv. Studier pågår på bla. JAK-hemmer, men langt frem til eventuell etablert behandling.

-Viktig med behandlingsalternativer til prednisolon, som har alvorlige bivirkninger ved behov for langvarig/høydosert behandling.

**Samlet vurdering/prioritering fra:** Nasjonal metodevurdering anbefales

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

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret er plassert hos RHF-ene siden 01.07.2014.

# 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	Andreas Diamantopoulos Overlege, Revmatologisk avd, Martina Hansens Hospital
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Martina Hansens Hospital/Norsk Revmatologisk Forening
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	Andreas.diamantopoulos@mhh.no
Dato for innsending av forslag	11.10.2020

## Opplysninger om metoden som foreslås

1. Forslagstillers tittel på forslaget:\*

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

Tocilizumab: Legemiddel til behandling av kjempecellearteritt

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Tocilizumab er en IL-6 hemmer som har vist effekt i 2 randomiserte studier [(GiACTA-Stone et al, NEJM 2017), Villiger et al, Lancet 2016] på behandling av en autoimmun inflammatorisk sykdom i store og mellomstore pulsårer (kjempecellearteritt-KCA)

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

Pasienter med KCA har 50 % risiko for tilbakefall innen et år etter diagnose (Stone et al, NEJM 2017). Pasientene som får tilbakefall, tilbys tilleggsbehandling med Methotrexate, men fortsatt i kombinasjon med Prednisolon. Målet er bedring av tilstanden og muliggjøre nedtrapping av Prednisolon til en akseptabel vedlikeholdsdose (< 10mg daglig) eller ideelt seponering. Likevel må det regnes med at 50 % av pasientene som bruker Methotrexate, får et nytt tilbakefall (Mahr et al, Arthritis and Rheum 2007) eller vedvarende sykdomsaktivitet som medfører at disse pasientene bør settes på/ eller bruker vedvarende høyere doser med Prednisolon. I dag er det mulig med Prednisolon-sparende/ dosereduserende behandling med Tocilizumab. Studier viser at det er mulig å kan redusere Prednisolon-bruk betydelig (< 50%) og bringe disse pasientene i klinisk remisjon, også helt uten bruk av Prednisolon. I GiACTA ble pasienten godt behandlet ved bruk av Tocilizumab i 6 mnd, slik at en foreslår at behandlingsintervallet for Tocilizumab vurderes etter 6 mndr, og ved remisjon kan Tocilizumab- intervallet økes til hver 2. Uke i 3. måned og hver 3. uke de neste 3 mndr. Tocilizumab skal forsøkes seponert etter 1 års behandling forutsatt klinisk remisjon.

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.\*

P: Pasienter med behov for høyere Prednisolon doser enn det som fremkommer av behandlingsplanen/nasjonale prosedyrer og som ikke tolererer eller ikke har tilstrekkelig effekt av Methotrexate

I: Behandling med Tocilizumab 165 mg sc/ uke

C: Prednisolon (1. linjebehandling); Methotrexate (2. linjebehandling)

O: Klinisk remisjon etter 1 års 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?)

KCA pasienter behandles med høye doser Prednisolon (>40 mg Prednisolon/ dag) i en startfase, deretter nedtrapping i henhold til nasjonale prosedyrer (<https://norskrevmatologi.no/index.php?action=showtopic&topic=85d8ygbv>). Ved tilbakefall igangsettes behandling med Methotrexate som tilleggsbehandling og Prednisolon-sparende legemiddel.

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

Eventuelle kommentarer til bruken av metoden:

Tocilizumab brukes som behandling hos KCA pasienter som får tilbakefall under Prednisolon-behandling i EU, nordiske land og USA og anbefales av European League Against Rheumatism (EULAR) i sine retningslinjer (vedlegg 1).

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

Legemiddel

Medisinsk utstyr som er CE-merket\*

\*Angi klassifisering og bruksområde:

Medisinsk utstyr som ikke er CE-merket

Prosedyre

Screening

Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud

Organisatorisk oppsett av helsetjenesten

Annet (beskriv)

8. Finansieringsansvar Ja      Nei

Har spesialisthelsetjenesten et finansieringsansvar for metoden i dag?

Vil spesialisthelsetjenesten kunne få finansieringsansvar for metoden?

Eventuelle kommentarer:

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

Angi eventuelt hvilke og kommenter eventuelt behov for endringer:

Metoden omtales og anbefales som Prednisolon-sparende behandling i nasjonal veileder/prosedyre for diagnostisering og behandling av KCA utarbeidet av Norsk Revmatologisk Forening (<https://norskrevmatologi.no/index.php?action=showtopic&topic=85d8ygbv>)

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?))

Revmatologi, pasienter med diagnosen kjempecellearteritt (KCA)

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

KCA pasienter har høy morbiditet pga: 1. Synstap, 2. Omfattende bivirkninger av Prednisolonbehandling (osteoporose med brudd, grå stær, glaukom, diabetes, hudblødninger, infeksjoner, depressive plager, vektøkning, muskelmassetap)3. Utvikling av aneurysmer i aorta.

Forventet effekt

Reduksjon av kumulativ Prednisolondose hos KCA pasienter med dårlig respons på behandling med Prednisolon+ Methotrexate, i studier oppnås halvert kumulativ dose over 12 mnd

Sikkerhet og bivirkninger

Infeksjonsrisiko kan være høyere hos pasienter som behandles med biologiske legemidler og også Prednisolon i vedvarende doser over 10mg daglig. I GiACTA studien ble ingen alvorlige infeksjoner eller andre komplikasjoner observert

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Inntil 100 KCA pasienter/ år (beregningen er basert på insidens 20 pasienter/ år per 100 000 befolkning >50 år for Norge).

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Potensiell reduksjon i forbruk av ressurser til pasient oppfølging, iatrogen skade (brudd, hudsår osv).

Reduserer risiko for alvorlige osteoporotiske brudd med langvarige konsekvenser for pasienten og samfunnet.

Reduserer risiko for synstap.

Øker kostnaden til legemidler .

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

1. Hellmich B, Agueda A, Monti S, Buttgereit F, de Boysson H, Brouwer E, Cassie R, Cid MC, Dasgupta B, Dejaco C, Hatemi G, Hollinger N, Mahr A, Mollan SP, Mukhtyar C, Ponte C, Salvarani C, Sivakumar R, Tian X, Tomasson G, Turesson C, Schmidt W, Villiger PM, Watts R, Young C, Luqmani RA. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. Ann Rheum Dis. 2020 Jan;79(1):19-30. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215672. Epub 2019 Jul 3. PMID: 31270110.
2. <https://norskrevmatologi.no/index.php?action=showtopic&topic=85d8ygbv>

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

Roche

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

(-)

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

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.)

U.t har ingen økonomiske interesser i saken. U.t. har hatt oppdrag (foredragsholder) fra Roche Norge.



Bestilling nr:

Tittel på bestillingen:

ID2020\_098: Tocilizumab: Legemiddel til behandling av kjempecellearteritt

**Medisinsk effekt og nyhetsverdi:**

Det anmodes om en revurdering av tocilizumab til behandling av kjempecellearteritt (.ID2017\_023).

I den innsendte innspillet påpekes det at tocilizumab kan halvere bruken av glukokortikosteroider (i hovedsak prednisolon), og at bruk av prednisolon er forbundet med betydelige bivirkninger, blant annet osteoporose med brudd, grå stær, glaukom, diabetes, hudblødninger, infeksjoner, depressive plager, vektøkning, muskelmassetap. I den kliniske studien ble det også sett færre oppbluss av kjempecellearteritt hos pasienter som fikk tocilizumab sammenlignet med placebo.

I den innsendte dokumentasjonen finnes ingen data som ikke var tilgjengelig i Legemiddelverkets opprinnelige rapport.

**Legemiddelkostnader (inkl. mva)**

Maksimal AUP: 11348,40 NOK/mnd (mulig lavere etter hvert)

LIS-AUP: xx NOK/mnd

**Finansieringsordning:**

Sykehus/H-resept

**Regulatorisk status for markedsføringstillatelse (MT):**

Har MT og markedsført

**Leveringstid:**

30 – 180 dager avhengig av bestilling

**Legemiddelverkets vurdering av bestillingens relevans/egnetthet :**

Dagen standardbehandling ved kjempecellearteritt er nokså effektiv, men er forbundet med mange bivirkninger. Tokilizumab er vist å være minst like effektiv når det gjelder sykdomskontroll, men gir betydelig færre bivirkninger.

Den innsendte dokumentasjonen er i hovedsak den samme som lå til grunn for metodevurderingen. Den vurderingen var også i stor grad drevet av bivirkninger ved prednisolonbruk. De aspektene som blir påpekt som hovednytt av den nye behandlingen i forslaget er derfor tatt hensyn til i den forrige metodevurderingen.

I den forrige metodevurderingen var det stor usikkerhet knyttet til langtidsdata, Roche har nå levert inn 3-årsdata til EMA, og det vil være mulig å modellere effekten over tid bedre. Samtidig var ikke tokilizumab kostnadseffektivt, selv i Roche sitt hovedscenario ved forrige

metodevurdering, som inkluderte mindre legemiddelbruk enn det som blir beskrevet i forslaget.

Ved forrige metodevurdering var det en lav QALY-gevinst, lavt prognosetap (alvorlighet) og en høy IKER.

Legemiddelverket anser det derfor som usannsynlig at en inklusjon av de oppdaterte effektdata vil gi et betydelig endret resultat på IKER, men mener at dersom det gjøres en fornyet vurdering, bør det først vurderes om de oppdaterte dataene støtter en annen konklusjon enn i den tidligere vurderingen, før det gjøres en fullstendig vurdering.

**Legemiddelverkets forslag:**

Med mindre prisene har forandret seg betydelig er det lite trolig at en revurdering vil føre frem til en annen konklusjon. Legemiddelverket foreslår å ikke bestille, eller eventuelt bestille et nytt prisnotat i første omgang.

## 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](http://nyemetoder.no).

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

Metode ID2020_098: Tocilizumab (RoActemra) for kjempecellearteritt - ny vurdering	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Kjenner godt til metoden, hovedsakelig gjennom klinikk
Er det klinisk behov for metoden?	Ja
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	En del erfaring ved Revmatologisk avd., HUS. Vi har stort nedslagsfelt og behandler til enhver tid et stort antall pasienter med GCA.
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Ja. Det er et problem at mange pasienter får altfor store doser Prednisolon for å oppnå god sykdomskontroll, gjelder spesielt dem som får residiv og må øke Prednisolondosen på ny.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Ja
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Svært lite annen tilgjengelig behandling per i dag. Prednisolon er hovedbehandling, men det er mye bivirkninger forbundet med denne medisinen. Methotrexate er sjelden tilstrekkelig ved hissig sykdom eller residiv. Studier pågår på bla. JAK-hemmer, men langt frem til evt etablert behandling.
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Det viktigste er at man har få behandlingsalternativer til Prednisolon, som har alvorlige bivirkninger ved behov for langvarig/høydosert behandling.

### Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Merete Valen	Avdelingsoverlege	Revmatologisk avdeling, Haukeland universitetssjukehus

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

Nasjonal metodevurdering anbefales
------------------------------------

## Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2020\_098

### 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:**

**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 1.7.2014

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

Ingen endring av finansieringsansvar, metode vurdert i NM tidligere

## Saksnummer 218-20 Oppsummering fra sekretariatet

### **ID2020\_096 Hypoglossal nervestimulering for behandling av obstruktiv søvnapné**

#### **Kort om metoden fra metodevarslet:**

- Metodevarselet er basert på en hurtig metodevurdering fra EUnetHTA (2020).
- Metoden består av et kirurgisk implantat for hypoglossal nervestimulering.
- Det finnes flere aktuelle produkter, varselet omtaler Inspire (CE-merket og FDA-godkjent), Aura6000 (CE-merket), og Nyxoah Genio (CE-merket, ikke kommersielt tilgjengelig).
- Elektrisk stimulering av nervus hypoglossus skal forhindre at tungen faller bakover og blokkerer øvre luftveier under søvn, og dermed bidra til å bedre søvnkvaliteten hos personer med moderat til alvorlig søvnapné.
- Metoden krever en mindre, dagkirurgisk intervensjon for å sette inn implantatet.
- I Norge forekommer obstruktiv søvnapné hos ca. 1 av 6 personer, det er ikke estimert hvor mange personer i Norge som kan være aktuelle for metoden.
- EUnetHTA-rapporten inkluderte 8 studier (publisert i perioden 2014-2019) og har dessuten inkludert en liste over 7 pågående kliniske studier som ferdigstilles mellom 2020 og 2025. Metoden ble vurdert i en minimetodevurdering fra Bergen i 2014.
- Forfatterne av EUnetHTA-rapporten vurderte studiene til å ha høy risiko for bias og vurderte GRADE til å være svært lav for utfallsmålene både med hensyn til effekt og sikkerhet.
- FHI kan, om ønskelig, kort oppsummere og formidle funnene i EUnetHTA-rapporten fra 2020. Med hensyn på helseøkonomi er det i så tilfelle mulig å gjøre en enkel kostnadsberegning for Norge.

**Innspill fra Sykehusinnkjøp HF:** Ingen

**Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg (innspillene vedlagt):**

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 påvirkes.

## Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2020\_096

### 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:**

Finansieringsansvar hos RHF-ene

## Metodevarsel

### 1. Status og oppsummering

ID2020\_096 Hypoglossal nervestimulering for behandling av obstruktiv søvnapné - EUnetHTA

#### 1.1 Oppsummering

I Bestillerforum-møte 24.02.2020 ble FHI bedt om å vurdere og utarbeide metodevarsler på gjennomførte systematiske oversikter og metodevurderinger fra andre land og institusjoner. Dette metodevarslet er basert på en nylig publisert (2020) hurtig metodevurdering fra EUnetHTA som omhandler hypoglossal nervestimulering til behandling av obstruktiv søvnapné [1]. Det fremgår av EUnetHTA-rapporten at forfatterne vurderte tilliten til effektestimater for utfallsmålene for effekt og sikkerhet som lav (GRADE), og at studiene som er inkludert hadde høy risiko for bias (Risk of Bias) [1].

**Populasjon:** voksne med moderat til alvorlig søvnapné som ikke kan bruke positiv luftveistrykk (PCP)-systemer eller andre ikke-invasive prosedyrer

**Komparator:** Ingen behandling

**Intervensjon:** kirurgisk implantat for hypoglossal nervestimulering (f.eks. Inspire®, Aura6000™, og Nyxoah Genio™)

**Utfall:** Utvalg: apné-hypopné indeks, oksygenmetning, prosent søvn, livskvalitet, rate kardio- og cerebrovaskulære hendelser, mortalitet, komplikasjoner, uønskede hendelser,

#### 1.2 Metodetype

Medisinsk utstyr, diagnostikk og tester

#### 1.3 Fagområde

**Hovedområde:**  
1: **Nevrologi**  
2: Øre-, nese- og halssykdommer  
3: Velg fagområde

**Underområde:**  
Velg eventuelt underområde

#### 1.4 Tagger/søkeord

- Companion diagnostics
- Genterapi
- Medisinsk stråling
- Vaksine

#### 1.5 Status for godkjenning

- Markedsføringstillatelse
- FDA godkjenning
- CE-merking

**Kommentar:**

CE: Inspire® i 2010, Aura6000™ i 2012, og Nyxoah Genio™ i 2019. FDA: Inspire® i 2014

#### 1.6 Finansieringsansvar

- Spesialisthelsetjenesten
- Folketrygd
- Kommune
- Annet:

#### 1.7 Status for bruk

- Under utvikling
- Under innføring
- Revurdering
- Brukes i Norge
- Brukes i EU/EØS
- Ny/endret indikasjon
- Ny/endret metode

**Kommentar:**

Inspire® er i bruk bl.a i USA, Aura6000™ er i bruk i Europa, samt Israel og Colombia. Nyxoah Genio™ er ikke kommersielt tilgjengelig enda [1].

#### 1.8 Bestillingsanbefaling

**1:**  Fullstendig metodevurdering

- Effekt
- Helseøkonomi
- Etikk
- Sikkerhet
- Organisasjon
- Jus

**3:**  Forenklet metodevurdering

- A:  Effekt, sikkerhet og helseøkonomi
- B:  Effekt og sikkerhet
- C:  Helseøkonomi
- D:  Kartleggingsoversikt

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

**Kommentar:** Dokumentasjonsgrunnlaget i EUnetHTA-rapporten er begrenset og evidensen som er inkludert i rapporten er av lav kvalitet, men FHI kan, om ønskelig, kort oppsummere og formidle funnene i EUnetHTA-rapporten fra 2020. Med hensyn på helseøkonomi er det i så tilfelle mulig å gjøre en enkel kostnadsberegning for Norge.

## 2. Punktoppsummering

### ID2020\_096 Hypoglossal nervestimulering for behandling av obstruktiv søvnapné - EUnetHTA

#### 2.1 Om metoden

- Varselet omhandler en nylig publisert EUnetHTA-rapport (2020) som undersøker effekt og sikkerhet vedrørende elektrisk stimulering av hypoglossus nerven til behandling av moderat til alvorlig obstruktiv søvnapné
- Elektrisk stimulering av hypoglossus nerven skal forhindre at tungen faller bakover og dermed blokkere øvre luftveier
- Metoden krever et lite, dagkirurgisk inngrep for å sette inn implantatet (jf. pacemaker). Pasientene kan dra hjem samme dag.
- EUnetHTA-rapporten nevner tre implantatsystemer som er tilgjengelig på det europeiske markedet (enten kommersielt eller i forbindelse med forskning): Inspire®, Aura6000™, og Nyxoah Genio™
  - Inspire®: CE-merket, FDA-godkjent, eneste som brukes i USA
  - Aura6000™: CE-merket, brukes i Europa, og andre deler av verden
  - Nyxoah Genio™: CE-merket, ikke kommersielt tilgjengelig enda
- Prinsippet for implantatsystemene er likt, men utformingen varierer noe:
  - Implantatene Inspire® og Aura6000 består av en ledning koblet til den ene hypoglossale nerven (dvs. på den ene siden av hodet), som igjen er koblet til en batteriboks som settes i brystet. Begge implantatene aktiveres ved hjelp av en fjernkontroll
  - Implantatet Nyxoah Genio™ settes under haken, direkte på hypoglossus nervene på begge sider av hodet. Dette implantatet har ikke egen batteriboks og må dermed aktiveres hver natt av et ladbart batteri som festes til huden under haken ved hjelp av et plaster.

#### 2.2 Om dokumentasjonsgrunnlaget

- EUnetHTA-rapporten inkluderte 8 studier:
  - 1 RCT
  - 7 observasjonsstudier og ikke-kontrollerte studier
- Forfatterne vurderte studiene til å ha høy risiko for bias (Risk of Bias)
- Forfatterne vurderte GRADE til å være svært lav for utfallsmålene både med hensyn effekt og sikkerhet
- EUnetHTA-rapporten lister 7 pågående kliniske studier som undersøker effekt og sikkerhet vedrørende bruk av hypoglossal nervestimulering til behandling av søvnapné, og som skal ferdigstilles i de neste årene
- Metoden har blitt vurdert gjennom en minimetodevurdering fra Helse Bergen i 2014

#### 2.3 Om helseøkonomi

- FHI har vurdert at det er for lite datagrunnlag for å kunne gjøre en fullstendig helseøkonomisk analyse for denne metoden
- Det kan imidlertid være mulig å gjøre en enkel kostnadsberegning for Norge

#### 2.4 Om bestillingsanbefaling

- FHI kan, om ønskelig, kort oppsummere og formidle funnene i EUnetHTA-rapporten fra 2020, eventuelt med en kostnadsberegning for Norge.

### 3. Beskrivelse av metoden

#### ID2020\_096 Hypoglossal nervestimulering for behandling av obstruktiv søvnapné - EUnetHTA

Generisk navn	Elektrisk stimulering av hypoglossus nerven
Produktnavn	Inspire® Upper Airway Stimulation, Aura6000™ System, og Nyxoah Genio™ System
Produsenter	Inspire Medical Systems Inc, ImThera Medical Inc (LivaNova), og Nyxoah SAT

#### 3.1 Beskrivelse av metoden

<b>Prinsipp for metode</b>	<p>Metoden omhandler stimulering av hypoglossus nerve som er koblet til tungen. Elektriske impulser stimulerer nerven slik at tungen stikkes frem i munnen og dermed åpner luftveiene. Behandlingen er indisert for personer med moderat til alvorlig obstruktiv søvnapné som har problemer med eller som ikke kan bruke vanlige behandlingsmetoder [1]. EUnetHTA-rapporten virker å ha fokusert på hovedsakelig tre metoder for hypoglossus nerve stimulering: Inspire® (USA) [2], Aura6000™ (USA/UK) [3], og Nyxoah Genio™ (Belgia) [4]. Alle metodene krever et dagkirurgisk inngrep hvor man kan dra hjem senere samme dag.</p> <p><b>Inspire®</b> og <b>Aura6000™</b> er basert på mer eller mindre samme prinsipp som en pacemaker: og består av en ledning til den ene hypoglossale nerven, koblet til en batteriboks som settes i brystet [1-3]. <b>Inspire®</b> har i tillegg en ledning som registrerer pusten [2]. Begge disse systemene må aktiveres ved hjelp av en fjernkontroll før man legger seg [2, 3]. Batteripakken til <b>Inspire®</b> anslås å vare i 7-10 år, mens den for <b>Aura6000™</b> anslås å vare 12-15 år [1]. <b>Nyxoah Genio™</b> implantatet settes direkte under haken og er koblet til hypoglossal nervene på begge sider av hodet [4]. Ettersom dette systemet ikke har en batteripakke koblet direkte til implantatet, må man feste et batteriladesystem med plaster til haken når man sover [4]. Fordelen med dette systemet er at begge de hypoglossale nervene stimuleres likt og man unngår tungevridding, samt at systemet ikke inneholder batteripakke som må byttes ut etter 10-15 år.</p>
<b>Potensiell nytte</b>	Metoden skal forhindre at tungen blokkerer svelget under søvn, og dermed bidra til å bedre søvnkvaliteten hos personer med moderat til alvorlig søvnapné.
<b>Sikkerhetsaspekter og risikoforhold</b>	Resultater for metodens sikkerhet er beskrevet i EUnetHTA-rapporten [1].
<b>Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag</b>	<p>Ved obstruktiv søvnapné slutter man å puste i kortere perioder mens man sover [5, 6]. For at det skal diagnostiseres obstruktiv søvnapné må pustestansen opptre hyppig: &gt;5 ganger per time, og være langvarig: ≥10 sekunder [6]. Pustestansen skyldes helt eller delvis obstruksjon av øvre luftveier, som følge av en dynamisk innsnevring i svelget (pharynx) [5]. Årsaken til dette kan blant annet være endret muskeltonus i tunge, slik at denne «faller» bakover og blokkerer svelget [1]. Pustestansen resulterer i hypoksemi (lavt oksygeninnhold i blodet), gispning etter luft i søvne, oppvåkning, og dårlig søvnkvalitet [5]. Som følge av dette er mange dagtidstrette og utmattede, hvilket kan øke risikoen for ulykker, f.eks. i trafikk [6], I tillegg øker obstruktiv søvnapné risikoen for hjerte- og karsykdom (høyt blodtrykk, slag, hjerteinfarkt, etc) [6]. Obstruktiv søvnapné opptrer hyppigst hos overvektige, menn, eldre, og røykere, samt ved enkelte sykdommer som hypotyreose og diabetes type 2 [6].</p> <p>Alvorlighetsgraden av obstruktiv søvnapné måles etter AHI: Apné-hypopné indeks som er summen av antall episoder med apné (full stans i respirasjon) og/eller hypopné (reduisert respirasjon) i løpet av en time [5]:</p> <p><b>Mild grad:</b> 5-15 episoder per time</p>

	<p><b>Moderat grad:</b> 15-30 episoder per time <b>Alvorlig grad:</b> &gt;30 episoder per time</p> <p>I Norge forekommer obstruktiv søvnapné hos ca 1 av 6 personer [6]. Vi har ikke estimert hvor mange personer i Norge som kan være aktuelle for en slik behandling.</p>
<b>Dagens behandling</b>	<p>Generelle råd ved obstruktiv søvnapné inkluderer vektnedgang dersom overvektig, slutte å røyke, unngå alkohol og sovemedisiner, samt å sove mindre på ryggen [6]. Førstelinjebehandling ved moderat til alvorlig obstruktiv søvnapné er <b>CPAP</b> (<i>continuous positive airway pressure</i>) [5, 6]. Denne metoden benytter positivt overtrykk av luft som overføres fra en maskin via en slange til en maske som bæres over munn og/eller nese [6]. Behandling med CPAP er livslang [6]. Selv om denne metoden har veldokumentert effekt, er etterlevelsen generelt lav: det er estimert at 29-83% av pasientene ikke bruker CPAP i henhold til medisinsk råd (<i>non adherent</i>) [7].</p> <p>Et alternativ for personer som f.eks. ikke ønsker å bruke CPAP, er <b>apnéskinne</b>: to skinner (tilpasset munn og tenner) som holder kjeven i fremskutt posisjon under søvn [6]. Dette alternativet er best egnet for personer med mild til moderat søvnapné, og som ikke er veldig overvektige [6]. <b>Kirurgiske inngrep</b> kan være aktuelt for personer med anatomiske avvik i kjeve og øvre luftveier [6].</p>
<b>Kommentar fra SLV ved Companion Diagnostics</b>	

### 3.2 Referanser

1. EUnethTA OTCA21 Authoring Team, *Hypoglossal nerve stimulation systems for treatment of obstructive sleep apnea*. 2020, EUnethTA: Diemen, Nederland. p. 90.
2. Inspire Medical Systems Inc. *Inspire - sleep apnea innovation*. [Nettside] 2020 [cited 2020 11.09.2020]; Available from: <https://www.inspiresleep.com/>.
3. LivaNova PLC. *Obstructive Sleep Apnea (OSA)*. [Nettside] 2020 [cited 2020 11.09.2020]; Available from: <https://www.livanova.com/en-US/Home/Products-Therapies/Neuromodulation/Obstructive-Sleep-Apnea.aspx>.
4. Nyxoah S.A. *Genio*. [Nettside] 2020 [cited 2020 11.09.2020]; Available from: <https://genio.nyxoah.com/>.
5. Ofer Jacobowitz. *Obstructive sleep apnoea in adults*. [Nettside] 2018 27.01.2018 [cited 2020 11.09.2020]; Available from: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/215/aetiology>.
6. Lehmann, S. *Søvnapné hos voksne* [Nettside] 2018 02.07.2020 [cited 2020 11.09.2020]; Available from: <https://helse-bergen.no/nasjonal-kompetansetjeneste-for-sovnsykdommer-sovno/sovnapn-hos-voksne>.
7. Terri Weaver. *Adherence with continuous positive airway pressure (CPAP)*. [Nettside] 2020 05.05.2020 [cited 2020 11.09.2020]; Available from: <https://www.uptodate.com/contents/adherence-with-continuous-positive-airway-pressure-cpap>.
8. Helse Bergen, *Nervus hypoglossus stimulering for behandling av moderat til alvorlig obstruktiv søvnapné*. 2014, Helse Bergen: Bergen.
9. NyeMetoder, *Protokoll - møte i Bestillerforum RHF 31. august 2020* 2020, NyeMetoder: Oslo.

## 4. Dokumentasjonsgrunnlag

### ID2020\_096 Hypoglossal nervestimulering for behandling av obstruktiv søvnapné - EUnetHTA

#### 4.1 Relevante og sentrale kliniske studier

EUnetHTA-rapporten inkluderte 8 studier (publisert i perioden 2014-2019) etter et systematisk søk som ble utført 09.01.2020 og 20.01.2020 [1]. Av disse var én av studiene en randomisert, kontrollert studie (RCT), mens resten var diverse observasjonsstudier og ikke-kontrollerte studier [1]. Antallet studiedeltakere varierte mellom 27 til 1017 [1]. Fem av studiene har undersøkt Inspire®, mens to studier har undersøkt henholdsvis Nyxoah Genio™ og Aura6000™ [1]. Den siste studien har undersøkt Apnex™, et stimuleringsystem som fikk CE-merking i 2011, men som ikke lenger er tilgjengelig på det europeiske markedet ifølge EUnetHTA-rapporten [1]. Det fremgår av EUnetHTA-rapporten at evidensen i utfallsmålene for effekt og sikkerhet vurderes å være av svært lav pålitelighet (dvs. *certainty*; GRADE), og at studiene som er inkludert har høy risiko for bias (Risk of Bias) [1]. Rapporten har inkludert en liste over pågående kliniske studier (7 stk); se under [1].

#### 4.2 Pågående kliniske studier

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer	Tidsperspektiv resultater
Voksne ≥18 år, problemer med CPAP, BMI≥35 kg/m <sup>2</sup> , moderat eller alvorlig søvnapné, n=110	Nyxoah Genio™	Ingen	Alvorlige, uønskede hendelser, endring i AHI, livskvalitet	<a href="#">NCT04031040</a>	Ferdigstilles: 2023, Status: <i>recruiting</i>
Voksne 22-75 år, problemer med CPAP, moderat eller alvorlig søvnapné, n=134	Nyxoah Genio™	Ingen	Alvorlige, uønskede hendelser, endring i AHI, endring i Oxyhemoglobin Desaturation Index	<a href="#">NCT03868618</a>	Ferdigstilles: 2022 Status: <i>not yet recruiting</i>
Voksne 21-75 år, problemer med CPAP, BMI≥32 kg/m <sup>2</sup> , moderat eller alvorlig søvnapné, n=40	Nyxoah Genio™	Ingen	Alvorlige, uønskede hendelser, endring i AHI	<a href="#">NCT03763682</a>	Ferdigstilles: 2020, Status: <i>recruiting</i>
Voksne 18-80 år, problemer med CPAP, BMI≥32 kg/m <sup>2</sup> , moderat eller alvorlig søvnapné, n=6	Inspire® aktivert	Inspire® ikke aktivert	Systolisk blodtrykk under søvn, AHI, livskvalitet, etc	<a href="#">NCT03844295</a>	Ferdigstilles: 2020, Status: <i>recruiting</i>
Voksne ≥18 år, tidligere implantert Inspire®, n=100	Inspire® stimulering	Sham stimulering (crossover studie)	AHI, etterlevelse, etc	<a href="#">NCT03760328</a>	Ferdigstilles: 2020, Status: <i>recruiting</i>
Voksne ≥22 år, problemer med CPAP, moderat eller alvorlig søvnapné, n=127	Inspire®	Ingen	Uønskede hendelser, endring i AHI, livskvalitet	<a href="#">NCT02413970</a>	Ferdigstilles: 2025, Status: <i>active, not recruiting</i>
Voksne ≥18 år, problemer med annen terapi, moderat eller alvorlig søvnapné, n=138	Aura6000™ aktivert fra studiestart	Aura6000™ ikke aktivert før 4. studiemåned	Uønskede hendelser, endring i AHI, endring i Oxyhemoglobin Desaturation Index	<a href="#">NCT02263859</a>	Ferdigstilles: 2022, Status: <i>active, not recruiting</i>

#### 4.3 Metodevurderinger og –varsel

##### Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -

Vi har ikke gjort et eget systematisk søk etter litteratur. Gjennom et handsøk har vi imidlertid identifisert én relevant minimetodevurdering vedrørende bruk av hypoglossal nervestimulering ved obstruktiv søvnapné; gjennomført ved [Helse Bergen i 2014](#) [8]. Vurderingen er basert på 4 studier, hvorav én er en RCT [8]. Metoden var den gang ikke tatt i bruk i Norge [8].

Basert på et metodevarsel fra Statens Legemiddelverk (ID2020\_046) om solriamfetol til behandling av uttalt søvnnighet ved narkolepsi og obstruktiv søvnapné (se under) ble det i

	møte 31.08.2020 i Bestillerforum RHF bestilt en hurtig metodevurdering for solriamfetol til behandling av narkolepsi [9]. I bestillingen er ikke obstruktiv søvnapné nevnt [9].
<b>Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -</b>	Vi har ikke gjort et eget, nytt søk etter litteratur for denne metoden. EUnethTA-rapporten har ikke inkludert noen systematiske oversikter eller metodevurderinger i sin rapport.
<b>Metodevarsel</b>	Det foreligger ett metodevarsel som omhandler behandling av obstruktiv søvnapné i Nye Metoder: <a href="#">ID2020_046: Solriamfetol til behandling av uttalt søvnighet ved narkolepsi og obstruktiv søvnapné.</a>
<b>Publikasjoner ved revurdering</b>	<i>Ikke relevant</i>

#### 4.5 Referanser

1. EUnethTA OTCA21 Authoring Team, *Hypoglossal nerve stimulation systems for treatment of obstructive sleep apnea*. 2020, EUnethTA: Diemen, Nederland. p. 90.
14. Helse Bergen, *Nervus hypoglossus stimulering for behandling av moderat til alvorlig obstruktiv søvnapne*. 2014, Helse Bergen: Bergen.
15. NyeMetoder, *Protokoll - møte i Bestillerforum RHF 31. august 2020* 2020, NyeMetoder: Oslo.

## 5. Versjonslogg

ID2020\_096 Hypoglossal nervestimulering for behandling av obstruktiv søvnapné - EUnetHTA

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
14.09.2020	Laget metodevarsel
08.10.2020	Innhentet info fra helseøkonomer, og oppdatert varsel
Klikk eller trykk for å skrive inn en dato.	[Skrive hva som er gjort nytt]

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

## Saksnummer 219-20 Oppsummering fra sekretariatet

**ID2020\_113 Belatacept (Nulojix) til bruk i konvertering fra et kalsinevrinhemmerbasert regime til et belataceptbasert regime etter transplantasjon (metodevarsel)**

**Kort om metoden fra metodevarslet:**

- Indikasjonsutvidelse.
- Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos EMA.
- Belatacept hindrer T-celle immunaktivering og fører til et nivå av immundemping som er nødvendig for å hindre at kroppen avstøter nyren.
- Standardbehandling på transplantasjonstidspunktet er i dag en kombinasjon av prednisolon, takrolimus og mykofenolat.
- Det utføres nå årlig 250-300 nyretransplantasjoner ved Rikshospitalet.
- Identifisert fem fase III studier hvor fire er fullført og den femte er estimert ferdig juli 2022.
- Legemiddelverket foreslår forenklet vurdering.

**Innspill fra Sykehusinnkjøp HF:** Ingen.

**Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:**

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Midt Norge RHF:

**Faglig innspill:** Har enkeltpasienter som en sjelden gang bruker dette legemidlet. Nyttig alternativ til noen få pasienter. Har opplevd at det har vært problemer med levering av legemidlet. Overgang fra standard kalsinevrinhemmerbasert regime til belataceptbasert regime foretas alltid i samråd med Rikshospitalet. Startes aldri lokalt. Henviser til evt. uttalelse fra Avdeling for transplantasjonsmedisin, Seksjon for nyremedisin på Rikshospitalet.

**Samlet vurdering / prioritering:** Forenklet vurdering støttes.

**Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):**

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 01.09.2020. Overført fra Folketrygden, men er til infusjon og ikke tatt i bruk på blåresept.

## Metodevarsel

### 1. Status og oppsummering

Bruk av belatacept (Nulojix) i konvertering fra et kalsinevrinhemmerbasert regime til et belataceptbasert regime etter transplantasjon.

#### 1.1 Oppsummering

Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) (7)

#### 1.2 Kort om metoden

ATC-kode: L04AA28  
Virkestoffnavn: Belatacept  
Handelsnavn: Nulojix  
Legemiddelform: Pulver til konsentrat til infusjonsvæske  
MT-søker/innehaver: Bristol-Myers Squibb (5)

#### 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

Immunologi

#### 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  
**Kommentar:**  
 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](http://nyemetoder.no). For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Om MedNytt](#).

## 2. Beskrivelse av metoden

### Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Pasienter som blir henvist til nyretransplantasjon lider av nyresvikt i ulik grad. Noen har startet i dialyse, blod- eller posedialyse (PD), mens andre blir transplantert før oppstart av dialyse. Nyre kan transplanteres fra både levende donor - som oftest en person i nær familie med pasienten - eller fra avdød anonym donor (1). Det utføres nå årlig 250-300 nyretransplantasjoner ved Rikshospitalet, og overlevelsen blir stadig bedre (3).

### Dagens behandling

Ved transplantasjon av et organ er det nødvendig med livslang immundempende behandling. Hvis dette ikke gjøres kan immunforsvaret avvise det transplanterte organet. Standardbehandling på transplantasjons-tidspunktet er i dag en kombinasjon av prednisolon, takrolimus og mykofenolat. Denne behandlingen velges uavhengig av immunologisk risikoprofil, men «terapeutisk vindu» justeres opp ved økt risiko. Takrolimus er en type kalsinevrinhemmer (CNI), og disse betraktes som de viktigste immundempende legemidlene. Dette er T-celle-spesifikke medikamenter som hindrer celleaktivering. CNI undertrykker ikke hematopoiesen og har ingen effekt på fagocytterende cellers funksjon (3, 4). Nulojix er allerede godkjent til bruk som et immundempende legemiddel for nyretransplantasjon. Det administreres intravenøst over en 30 minutters periode i en dose på 5–10 mg/kg (5). Dosering og doseringsintervall bestemmes av spesialister med erfaring i transplantasjonsmedisin.

### Virkningsmekanisme

Aktiverte T-celler er de dominerende mediatorene av immunologisk respons på den transplanterte nyren. Belatacept hindrer T-celle immunaktivering og fører til et nivå av immundemping som er nødvendig for å hindre at kroppen avstøter nyren (5).

### Tidligere godkjent indikasjon

NULOJIX er, i kombinasjon med kortikosteroider og en mykofenolsyre (MPA), indisert ved profylakse mot organreksjon hos voksne nyretransplanterte (se pkt. 5.1 i produktinformasjonen for data om nyrefunksjon). Innledningsvis er det anbefalt å bruke en interleukin (IL)-2-reseptorantagonist i kombinasjon med det belatacept-baserte regimet (5).

### Mulig indikasjon

Utvidelse av indikasjonen til å omfatte bruk av belatacept i konvertering fra et kalsineurinhemmerbasert regime til et belataceptbasert regime etter transplantasjon (7).

### Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

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

Kommentar fra FHI:

## 3. Dokumentasjonsgrunnlag

### 3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst fem randomiserte, åpne kliniske studier.

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studie-nummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter mellom 18 og 75 år som har mottatt nyretransplantat i tiden mellom 6-60 måneder før studiestart (N = 449)	Belatacept 5 mg/kg intravenøst, 30 minutters infusjon på dag 1, 15, 29, 43, 57 deretter hver 28. dag i 24 måneder	Takrolimus 4-11 ng / mL tablett oralt i henhold til pakningsvedlegget i 24 måneder  Ciklosporin 50-250 ng / ml tablett oralt i henhold til pakningsvedlegget i 24 måneder	Andel deltakere som overlever med et fungerende transplantat 24 måneder etter randomisering	<a href="#">NCT01820572</a> , Fase III	Fullført Oktober 2019
Pasienter over 18 år som gjennomgår sin første nyretransplantasjon (N = 595)	Belatacept mindre intensivt regime: 10 mg / kg intravenøst: Dag 1 og 5, uke 2, 4, 8 og 12, deretter 5 mg / kg hver 4. uke i 36 måneder, 5 mg / kg hver 4. uke i 84 måneder  Belatacept mer intensivt regime: løsning, IV, 10 mg / kg: Dag 1 og 5, uke 2, 4, 6, 8, 10,12, 16, 20 og 24, deretter 5 mg / kg hver 4. uke i 36 måneder, 5 mg / kg hver 4. uke i 84 måneder	Ciklosporin A tablett, oral, 1.månedsmål: 150-300 ng / ml, etter 1.månedsmål: 100-250 ng / ml, daglig i 36 måneder, 100-250 ng / ml, daglig, 84 måneder	Andel deltakere som overlevde med et transplantat 12 måneder etter transplantasjon	<a href="#">NCT00114777</a> , Fase III	Fullført September 2014
Pasienter over 18 år som har gjennomgått en nyretransplantasjon (N = 48)	Belatacept 250 mg intravenøst, pulver til oppløsning  Fase 1 (fra 3 til 12 måneder etter transplantasjon): konvertering til belatacept (IV, 5 mg / kg dag 1, 15 og 30 deretter hver måned) og CNI-seponering.  Fase 2 (fra 12 til 18 måneder etter transplantasjon): stans av belatacept og CNI-gjenopptakelse (takrolimus-mål 6 ng / ml)	N/A	Mulighet for forbigående erstatning av CNI med belatacept hos nyretransplanterte pasienter med tidlig graftdysfunksjon. Kreatininclearance reduserte ikke med mer enn 25% fra opphør av belatacept 6 måneder etter gjeninnføring av CNI.	<a href="#">NCT04013620</a> , Fase III	Skal rekruttere, estimert fullført Juli 2022
Pasienter over 18 år som har gjennomgått en nyretransplantasjon (N = 738)	Belatacept mindre intensivt regime: 10 mg / kg intravenøst: Dag 1 og 5, uke 2, 4, 8 og 12, deretter 5 mg / kg hver 4. uke i 36 måneder, 5 mg / kg hver 4. uke i 24 måneder  Belatacept mer intensivt regime: 10 mg / kg	Ciklosporin (CsA) tablett, oral, 1. måneds mål: 150-300 ng / ml, etter 1. måneds mål: 100-250 ng / ml, daglig, 36 måneder (ST), 100-250 ng / ml, daglig, 24 måneder (LT)	Prosent av deltakerne som overlever med et transplantat etter 12 måneder	<a href="#">NCT00256750</a> , Fase III	Fullført April 2015

	intravenøst: Dag 1 og 5, uke 2, 4, 6, 8, 10,12, 16, 20 og 24, deretter 5 mg / kg hver 4. uke i 36 måneder, 5 mg / kg hver 4. uke i 24 måneder				
Pasienter over 18 år som har gjennomgått en nyretransplantasjon som viser tegn til å ha nedsatt nyretransplantatfunksjon (N = 13)	Belatacept (Nulojix) intravenøst 10mg/kg på dag 0, ved 2 uker, 1 måned, 2 måneder, 3 måneder; påfølgende doser 5 mg / kg månedlig gjennom studietiden eller til ny transplantasjon, avhengig av hva som er først.  Kombinert med mycophenolate mofetil og prednisone.	Kalsineurinhemmerbasert behandling (ciklosporin eller takrolimus): Ved studiestart, avvennes pasienten kalsineurinhemmer (CNI). Ved oppstart av hemodialyse, avbrytes CNI-behandlingen i løpet av 5 dager.  Kombinert med mycophenolate mofetil og prednisone.	Sammenligning av utvikling av donorspesifikt antistoff mellom gruppene	<a href="#">NCT01921218</a> , Fase III	Fullført Desember 2019
<b>3.2 Metodevurderinger og –varsel</b>					
<b>Metodevurdering - nasjonalt/lokalt</b>	- Ingen relevante identifisert				
<b>Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -</b>	- Det er identifisert minst én relevant internasjonal systematisk oversikt/metodevurdering (6)				
<b>Metodevarsel</b>	- Ingen relevante identifisert				

## 4. Referanser

- (1) Seksjon for transplantasjonskirurgi – Nyretransplantasjon. Oslo Universitetssykehus. Hentet 15. oktober 2020 fra: <https://oslo-universitetssykehus.no/behandlinger/nyretransplantasjon>
- (2) Vartdal, Frode: nyretransplantasjon i Store medisinske leksikon på snl.no. Hentet 12. oktober 2020 fra <https://snl.no/nyretransplantasjon>
- (3) Dagens og fremtidens immunsuppresjon etter nyretransplantasjon. Indremedisineren. Publisert 16. oktober 2019. Hentet 15.oktober 2019 fra <https://indremedisineren.no/2019/10/dagens-og-fremtidens-immunsuppresjon-etter-nyretransplantasjon/>
- (4) Protokoll for Nyre-, pancreas- og øycelle-transplantasjon. Oslo Universitetssykehus. Hentet 15. oktober 2020 fra: <https://oslo-universitetssykehus.no/Documents/Protokoll%20for%20nyre%20pancreas%20og%20C3%B8ye%20transplant%202015.pdf>
- (5) Preparatomtale – Nulojix. Europeisk Legemiddelverk. Hentet 15. Oktober 2020 fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nulojix-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nulojix-epar-product-information_no.pdf)
- (6) Jones-Hughes T, Snowsill T, Haasova M, Coelho H, Crathorne L, Cooper C, Mujica-Mota R, Peters J, Varley-Campbell J, Huxley N, Moore J, Allwood M, Lowe J, Hyde C, Hoyle M, Bond M, Anderson R. [Immunosuppressive therapy for kidney transplantation in adults: a systematic review and economic model](#). Health technology assessment (Winchester, England). 2016;20(62):1-594.
- (7) Committee for medicinal products for human use (CHMP) - Agenda of CHMP written procedure 17-20 August 2020, European Medicines Agency [oppdatert 25.08.2020]. Tilgjengelig fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-17-20-august-2020-written-procedure\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-17-20-august-2020-written-procedure_en.pdf)

## 5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
06.11.2020	Laget metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

## 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](http://nyemetoder.no).

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

Metode ID2020_113: Bruk av belatacept (Nulojix) i konvertering fra kalsinevrinhemmerbasert regime til et belataceptbasert regime etter transplantasjon.	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Belatacept har vært kjent i mange år i miljøet og jeg har fulgt med på resultat av igangsatte randomiserte, kliniske studier. Vi har enkelt pasienter en sjelden gang som bruker legemiddelet
Er det klinisk behov for metoden?	Nyttig alternativ til noen få pasienter
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Vi har brukt legemiddelet til noen få pasienter
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Se uttalelse fra Avdeling for transplantasjonsmedisin, Seksjon for nyremedisin på Rikshospitalet
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Dette vurderes av Avdeling for transplantasjonsmedisin, Seksjon for nyremedisin på Rikshospitalet
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Dette vurderes av Avdeling for transplantasjonsmedisin, Seksjon for nyremedisin på Rikshospitalet
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Vi har opplevd at det har vært problemer med levering av medikamentet.
Generell tilbakemelding fra kliniker	Overgang fra standard kalsinevrinhemmerbasert regime til belataceptbasert regime foretas alltid i samråd med Rikshospitalet. Startes aldri lokalt.

### Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
27.11.20 Cecilia Montgomery Øien	Overlege Konst. Avdelingssjef	Nyremedisinsk avdeling
<b>Samlet vurdering/prioritering (fylles ut av RHF-koordinator)</b> Forenklet vurdering anbefales		

## Innspill og informasjon fra HelseDirektoratet til ID2020\_113

### 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.).

**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 1.9.2020      NEI

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

Overført fra Folketrygden, men er til infusjon og ikke tatt i bruk på blåresept.

## Saksnummer 220-20 Oppsummering fra sekretariatet

### **ID2020\_103 Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med ipilimumab (Yervoy) til behandling av voksne med manglende uttrykk av dMMR\* eller MSI-H\*\* metastatisk kolorektal kreft (metodevarsel)**

\*mismatch repair deficient, \*\* microsatellite instability high

#### **Kort om metoden fra metodevarslet:**

- Indikasjonsutvidelse.
- Foreløpig ikke MT i Norge, EU eller USA. Er under vurdering hos EMA og FDA.
- Registrert mer enn 4 428 nye tilfeller av kreft i tykk- og endetarm i Norge i 2018.
- Prognosen er avhengig av vekstmønster og spredning, og 5-års overlevelse ved fjernspredning er om lag 10-20 %.
- Omlag 3-5 % av pasienter med metastatisk CRC har en såkalt mikrosatelitt instabil (MSI) tumor på grunn av svikt i reparasjonsgenet (dMMR).
- Testing på MSI, enten ved PCR metodikk eller ved immunhistokjemi av «mismatch repair» (MMR) enzymer, antas å ha betydning for terapivalg i nær fremtid og bør utføres.
- 5-fluorouracil (5-FU)/kalsiumfolinat (FLv) kombinert med oksaliplatin eller irinotekan er førstelinjesbehandlingsalternativ hos de fleste pasienter.
- Identifisert en fase II studie estimert ferdig i juli 2022.
- Legemiddelverket forslår en hurtig metodevurdering.

**Innspill fra Sykehusinnkjøp HF:** Ingen.

#### **Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:**

Helse Vest RHF (hele innspillet vedlagt):

**Faglig innspill:** Avdelingen deltar i en randomisert fase 3 studie der aktuell metode sammenlignes både mot immunterapi gitt som monoterapi og mot standard kjemoterapi (Checkmate 8HW). Det er klinisk behov for metoden og stor sannsynlighet for at pasientgruppen vil ha nytte av denne behandlingen. Kliniske studier: Viser til CheckMate-142 (se innspill for mer detaljer). Det pågår fase 3 studier, men endelig resultat foreligger ikke (Checkmate 8HW).

Colorectalpasienter med MSI-high/dMMR svulster har ofte dårligere respons på dagens standard-behandling (kjemoterapi) enn øvrige colorectalpasienter. Immunterapi gitt i kombinasjon kan se ut til å ha bedre responsrate enn PD1-hemmere alene og vil derfor kunne bidra til bedre overlevelse i denne gruppen. Pasientgruppen utgjør <5% av pasienter med metastatisk kolorektalkreft.

**Samlet vurdering / prioritering:** Nasjonal metodevurdering anbefales.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Midt Norge RHF (hele innspillet vedlagt):

**Faglig innspill:** Tidligere publiserte data fra ikke randomisert fase 2 studie (checkmate-142) virker lovende. Ble etter dette godkjent i USA. Kolorektal kreft er en stor pasientgruppe samlet sett, men gruppen med metastatisk sykdom og MSI high er en relativt liten pasientpopulasjon. Få gode behandlingsalternativer ved metastatisk sykdom og derfor sterkt ønske fra klinikken om flere

# NYE METODER

behandlingsalternativer. Likevel fremstår det noe vanskelig å prioritere denne søknaden ettersom det ikke vil foreligge fase 3 data før om noen år.

For etablerte behandlingsalternativer seg vedlagte innspill.

Det er generelt svært liten bruk av immunterapi ved kolorektalkreft sammenliknet med andre tumorgrupper. Det er stor etterspørsel etter denne behandlingen fra pasientene, da den oppfattes å ha en gunstigere bivirkningsprofil enn kjemoterapi.

**Samlet vurdering / prioritering:** Hurtig metodevurdering anbefales dersom det fins tilstrekkelig data.

**Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):**

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 01.05.2017.

## Metodevarsel

### 1. Status og oppsummering

Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med ipilimumab (Yervoy) til behandling av voksne pasienter med manglende uttrykk av dMMR\* eller MSI-H\*\* metastatisk kolorektal kreft (CRC)

\*mismatch repair deficient, \*\* microsatellite instability high

#### 1.1 Oppsummering

Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse og har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) og US Food and Drug Administration (FDA) (1)(2).

#### 1.2 Kort om metoden

ATC-kode:  
L01XC17/L01XC11  
Virkestoffnavn:  
Nivolumab/Ipilimumab  
Handelsnavn:  
Opdivo/Yervoy  
Legemiddelform:  
Konsentrat til  
infusjonsvæske, oppløsning  
MT-søker/innehaver:  
Bristol-Myers Squibb (3),  
(4)

#### 1.3 Metodetype

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

#### 1.4 Tag (merknad)

Vaksine  
 Genterapi  
 Medisinsk stråling  
 Companion diagnostics  
 Annet:

#### 1.5 Finansieringsansvar

Spesialisthelsetjenesten  
 Folketrygd: blåresept  
 Kommune  
 Annet:

#### 1.6 Fagområde

Kreftsykdommer; Mage- og tarmkreft

#### 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

##### Kommentar:

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 [nyemetoder.no](http://nyemetoder.no). For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Om MedNytt](http://Om MedNytt).

## 2. Beskrivelse av metoden

### Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Kolorektalkreft er en samlebetegnelse på kreft i tykk- og endetarm og er en av de vanligste kreftformer i Norge og på verdensbasis. Det ble registrert mer enn 4 428 nye tilfeller av kreft i tykk- og endetarm i Norge i 2018 (10), og det er dermed den nest hyppigste kreftdiagnosen blant menn (etter prostatakreft) og kvinner (etter brystkreft). Antall tilfeller av tykktarmskreft har vært økende de siste årene. Sykdommen inntreffer sjeldent før 40-50 årsalderen. Rundt 85 % av tilfellene oppstår etter 60-års alder. Prognosen er avhengig av vekstmønster og spredning, og 5-års overlevelse ved fjernspredning er om lag 10-20 %. Om lag 3-5 % av pasienter med metastatisk CRC har en såkalt mikrosatelitt instabil (MSI) tumor på grunn av svikt i reparasjonsgenet (dMMR) (4).

### Dagens behandling

Behandlingsanbefalinger for tykk- og endetarmskreft er gitt i nasjonale retningslinjer, sist oppdatert i 2019. Testing på MSI, enten ved PCR metodikk eller ved immunhistokjemi av «mismatch repair» (MMR) enzymer, antas å ha betydning for terapivalg i nær fremtid og bør utføres (5).

5-fluorouracil (5-FU)/kalsiumfolinat (FLv) kombinert med oksaliplatin eller irinotekan er førstelinjes behandlingalternativ hos de fleste pasienter. I Norge brukes som oftest de enkelt administrerbare bolusregimene FLOX eller FLIRI. 5-FU kan erstattes av peroral kapecitabin i kombinasjon med oksaliplatin (CAPOX). Monoterapi med 5-FU/kalsiumfolinat eller kapecitabin gis oftest til biologisk eldre pasienter og pasienter som ikke vil forventes å tåle en mer toksisk kombinasjonsbehandling. Bevacizumab eller EGFR-hemmer kan også være aktuelt (5).

Generelt anbefales at man ved progresjon på irinotekanholdig kombinasjonsbehandling kan skifte til oksaliplatinholdig kombinasjonsbehandling, og vice versa, i annen linje. Det anbefales ikke å fortsette med bevacizumab eller EGFR-hemmer ved progresjon. Ved progresjon på monoterapi med 5-FU/kapecitabin kan kombinasjonsbehandling vurderes i annen linje. Pasienter kan være aktuelle for tredje linjes behandling med EGFR-hemmer enten med eller uten irinotekan (5).

### Virkningsmekanisme

Nivolumab er et humant immunglobulin G4 (IgG4) monoklonalt antistoff som binder seg til programmert celledød-1 (PD-1)-reseptorer og blokkerer interaksjonen med ligandene PD-L1 og PD-L2. PD-1-reseptoren er en negativ regulator av T-celleaktivitet som har vist seg å være involvert i kontrollen av T-celle-immunrespons. Binding av PD-L1 og PD-L2 til PD-1-reseptoren, som er uttrykt på antigenpresenterende celler, og som kan være uttrykt på tumorer eller andre celler i tumorens mikromiljø, gir hemming av T-celleproliferasjon og cytokinsekresjon. Nivolumab potenserer T-cellerespons, inkludert anti-tumorrespons, ved å blokkere binding av PD-L1- og PD-L2-ligandene til PD-1-reseptoren. Dette kan medføre redusert tumorvekst (6).

Ipilimumab er et rekombinant, humant IgG<sub>1</sub>, monoklonalt antistoff rettet mot T-cellereseptoren cytotoxisk T-lymfocyt antigen-4 (CTLA-4) som er en hovedregulator av T-celle-aktivitet. Ipilimumab er en «immune checkpoint inhibitor» av CTLA-4, som blokkerer hemmingen av T-celler induert ved CTLA-4 signalveien. Dette medfører økt antall reaktive T-effektorceller, som mobiliserer og gjør klart for et direkte immunangrep av T-celler mot tumorceller. Blokkering av CTLA-4 kan også redusere funksjonen til regulatoriske T-celler, som kan bidra til en immunrespons mot tumoren. Ipilimumab kan selektivt redusere antallet regulatoriske T-celler ved tumoren, noe som fører til en økning i det intratumorale forholdet mellom T-effektorceller og regulatoriske T-celler som driver tumorcelledød (7).

### Tidligere godkjent indikasjon

For fullstendig omtale av tidligere godkjente indikasjoner for nivolumab, se preparatomtalen til Opdivo (6).  
For fullstendig omtale av tidligere godkjente indikasjoner for ipilimumab, se preparatomtalen til Yervoy (7).

### Mulig indikasjon

Nivolumab i kombinasjon med ipilimumab til behandling av voksne med manglende uttrykk av dMMR eller MSI-H metastatisk kolorektal kreft.

<b>Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics</b>	<input type="checkbox"/> Metoden <b>vil medføre</b> bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis)
	<input checked="" type="checkbox"/> Metoden <b>vil ikke medføre</b> bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis)
Kommentar fra FHI:	

### 3. Dokumentasjonsgrunnlag

#### 3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst én klinisk studie [åpen, ikke-randomisert fase II studie]

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter ≥ 18 år med histologisk bekreftet residiv eller metastatisk kolorektalkreft med MSI-H og ikke-MSI-H status (Estimert N = 340)	<p>C1: Nivolumab monoterapi 3 mg/kg intravenøst (IV) hver 2. uke inntil sykdomsprogresjon</p> <p>C2: Nivolumab 3 mg/kg IV + ipilimumab 1 mg/kg IV hver 3. uke i 4 doser etterfulgt av nivolumab 3 mg/kg IV hver 2. uke inntil sykdomsprogresjon, samt ulike doseeskaleringer av disse kombinasjonene</p> <p>C3: Nivolumab IV hver 2. uke + ipilimumab IV hver 6 uke</p> <p>C5: Nivolumab IV hver 2. uke + BMS-986016 hver 2. uke</p> <p>C6: Daratumumab IV hver uke i 1-8 uker, deretter hver 2. uke fra uke 9-24, så hver 4. uke fra uke 25 + nivolumab hver 2. uke fra og med uke 3 og hver 4. uke fra uke 25</p>	Ingen	Objektiv responsrate (ORR) blant alle MSI-H og ikke-MSI-H pasienter i inntil 34 måneder	<a href="#">NCT02060188</a> , CheckMate 142, (Fase II-studie)	Estimert juli 2022

#### 3.2 Metodevurderinger og –varsel

<b>Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -</b>	- Nivolumab (Opdivo) er foreslått til nasjonal vurdering for aktuell indikasjon (for status se NyeMetoder <a href="#">ID2017_022</a> ).
---------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<ul style="list-style-type: none"><li>- Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med ipilimumab (Yervoy), men med andre indikasjoner er foreslått til nasjonal vurdering (for status se NyeMetoder <a href="#">ID2018_006</a>, <a href="#">ID2016_092</a>, <a href="#">ID2018_104</a>, <a href="#">ID2020_056</a>).</li><li>- Nivolumab (Opdivo), men med andre indikasjoner er foreslått til nasjonal vurdering (for status se NyeMetoder <a href="#">ID2014_036</a>, <a href="#">ID2015_047</a> og <a href="#">ID2017_012</a>, <a href="#">ID2016_095</a>, <a href="#">ID2016_030</a>, <a href="#">ID2016_070</a>, <a href="#">ID2016_075</a>, <a href="#">ID2019_022</a>, <a href="#">ID2017_115</a>, <a href="#">ID2020_026</a>).</li><li>- Ipilimumab (Yervoy), men med annen indikasjon er foreslått til nasjonal vurdering (for status se NyeMetoder <a href="#">ID2014_029</a>).</li></ul>
<b>Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -</b>	- Det foreligger minst én relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (8), (9).
<b>Metodevarsel</b>	- Det foreligger minst ett relevant metodevarsel (10).

## 4. Referanser

- (1) Agenda for the meeting on 09-12 November 2020, CHMP [oppdatert 9. November 2020]. Tilgjengelig fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-9-12-november-2020-meeting\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-9-12-november-2020-meeting_en.pdf)
- (2) FDA grants accelerated approval to ipilimumab for MSI-H or dMMR metastatic colorectal cancer, FDA [oppdatert 11. juli 2018]. Tilgjengelig fra: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-ipilimumab-msi-h-or-dmmr-metastatic-colorectal-cancer>
- (3) Nivolumab: Specialist Pharmacy Service, NHS [oppdatert 5. oktober 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/nivolumab/>
- (4) Ipilimumab: Specialist Pharmacy Service, NHS [oppdatert 23. september 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/ipilimumab/>
- (5) Nasjonalt handlingsprogram for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft i tykktarm og endetarm, Helsedirektoratet [oppdatert september 2019]. Tilgjengelig fra: [https://www.helsedirektoratet.no/produkter/\\_attachment/inline/4a5fa48e-8d76-4618-98b3-43af5a85b76e:4c4a29f71e7a68ff93a19dd82848f36a49abff81/IS-2849%20Nasjonalt%20handlingsprogram%20kreft%20i%20tykktarm%20og%20endetarm.pdf](https://www.helsedirektoratet.no/produkter/_attachment/inline/4a5fa48e-8d76-4618-98b3-43af5a85b76e:4c4a29f71e7a68ff93a19dd82848f36a49abff81/IS-2849%20Nasjonalt%20handlingsprogram%20kreft%20i%20tykktarm%20og%20endetarm.pdf)
- (6) Preparatomtale: Opdivo, Statens legemiddelverk [23. april 2020]. Tilgjengelig fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_no.pdf)
- (7) Preparatomtale: Yervoy, Statens legemiddelverk [21. april 2016]. Tilgjengelig fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yervoy-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yervoy-epar-product-information_no.pdf)
- (8) Toh JW, de Souza P, Lim SH, Singh P, Chua W, Ng W, Spring KJ. [The Potential Value of Immunotherapy in Colorectal Cancers: Review of the Evidence for Programmed Death-1 Inhibitor Therapy](#). Clinical colorectal cancer. 2016;15(4):285-291.
- (9) Wang P.-F., Chen Y., Song S.-Y., Wang T.-J., Ji W.-J., Li S.-W., Liu N., Yan C.-X. [Immune-related adverse events associated with anti-PD-1/PD-L1 treatment for malignancies: A meta-analysis](#). Frontiers in Pharmacology. 2017;8(OCT):730.
- (10) [Nivolumab \(Opdivo\) + Ipilimumab \(Yervoy\) for metastatic colorectal cancer patients with deficient DNA mismatch repair mechanism \(dMMR\) or high microsatellite instability \(MSI-H\)](#). Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2017. Health Technology Briefing NIHRIO ID: 12638.
- (11) Cancer in Norway 2018. Kreftregisteret. [oppdatert 24 oktober 2019]. Tilgjengelig fra: <https://www.kreftregisteret.no/Generelt/Rapporter/Cancer-in-Norway/cancer-in-norway-2018/>

## 5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
06.11.2020	Laget metodevarsel
11.11.2020	Endret dokumentasjonsgrunnlag.
DD.MM.AAAA	Endret status for metoden

## 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](http://nyemetoder.no).

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

ID2020_103: Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med ipilimumab (Yervoy) til behandling av voksne med dMMR eller MSI-H metastatisk kolorektal kreft	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Avdelingen deltar i en randomisert fase 3 studie der aktuelle metode sammenlignes både mot immunterapi gitt som monoterapi og mot standard kjemoterapi (Checkmate 8HW)
Er det klinisk behov for metoden?	Ja
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Brukes ikke utenfor studie per i dag men studiepasienten vi har hatt så langt har hatt god respons og toleranse.
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Det er stor sannsynlighet for at pasientgruppen vil ha nytte av denne behandlingen.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Viser til CheckMate-142. Ifm en safety analyse viste man i kombinasjonsarmen ORR 55%, 12 mnd OS 85% versus hhv 31% og 73% med Nivolumab alene i 2.og 3.linje. Ikke publiserte data på ASCO 2020 ser ut til å vise enda bedre resultater i 1.linje med ORR 60%, inkl CR 18%. Det pågår fase 3 studier men endelig resultat foreligger ikke (Checkmate 8HW).
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Man kan tenke seg at immunterapi fra andre legemiddelfirma på sikt vil kunne undersøkes hos denne pasientpopulasjonen (pembrolizumab (MSD) eller azetolizumab (Roche) som alternativ til Nivolumab (BMS), og evt andre CTLA-4 hemmere som alternativer til Ipilimumab (BMS). F.eks MK-1308A (MSD).
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Colorectalpasienter med MSI-high/dMMR svulster har ofte dårligere respons på dagens standardbehandling (kjemoterapi) enn øvrige colorectalpasienter og har derfor behov for

	nye behandlingsmodaliteter. Immunterapi gitt i kombinasjon kan se ut til å ha bedre responsrate enn PD1-hemmere alene og vil derfor kunne bidra til bedre overlevelse i denne gruppen. Pasientgruppen utgjør <5% av pasienter med metastatisk colorektalkreft.
--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**Avsender av faglig innspill:**

Navn	Stilling	Arbeidssted
Inger Marie Løes	Overlege	Haukeland universitetssykehus
Janne Beathe Kjersem	Overlege	Haukeland universitetssykehus

**Samlet vurdering/prioritering (fylles ut av RHF-kordinator)**

Nasjonal metodevurdering anbefales
------------------------------------

## 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](http://nyemetoder.no).

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

Metode ID2020_103	
<p>Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med ipilimumab (Yervoy) til behandling av voksne pasienter med manglende uttrykk av dMMR* eller MSI-H** metastatisk kolorektal kreft (CRC)</p> <p>*mismatch repair deficient, ** microsatelite instability</p>	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Liten, men tidligere publisert lovende data fra ikke randomisert fase 2 studie (checkmate-142). Ble etter dette godkjent i USA.
Er det klinisk behov for metoden?	Ja
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Foreløpig har ingen pasienter fått denne behandlingen i Midt Norge.
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Selv om colorektal kreft er en stor pasientgruppe samlet sett er gruppen med metastatisk sykdom og MSI high en relativt liten pasientpopulasjon. Det er sammenliknet med andre tumorgrupper få gode behandlingsalternativer ved metastatisk sykdom og derfor sterkt ønske fra klinikken om flere behandlingsalternativer. Likevel fremstår det noe vanskelig å prioritere denne søknaden ettersom det ikke vil foreligge fase 3 data før om noen år.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Kun en fase 2 studie meg bekjent.
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Første linje er fortsatt kjemoterapi, Folfiri, og Foflox i kombinasjon med antistoff. Alt Fofloxiri for braf mutert. Spesifikt for msi high gruppen er pd1 hemmeren pembrolizumab (Keytruda, MSD) allerede i bruk som senere linje. Ved braf mutasjon blir trolig cetuximab-encorafenib tilgjengelig som senere linje. Regorafenib (Stivarga, Bayer) og trifluridin (Lonsurf, Les Lab Servier) har begrenset effekt og benyttes sjeldent.
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	
Generell tilbakemelding fra kliniker	Det er generelt svært liten bruk av immuneterapi ved kolorektalkreft

	sammenliknet med andre tumorgrupper. Det er stor etterspørsel etter denne behandlingen fra pasientene, da den oppfattes å ha en gunstigere bivirkningsprofil enn kjemoterapi.
--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**Avsender av faglig innspill:**

Navn	Stilling	Arbeidssted
Jens Erik Slagsvold	Overlege	Kreftklinikken, St Olavs Hospital

**Samlet vurdering/prioritering (fylles ut av RHF-kordinator)**

Hurtig metodevurdering anbefales dersom det fins tilstrekkelig data
---------------------------------------------------------------------

## Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2020\_103

### 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.).

*Denne anbefaler vi at det gjennomføres hurtig metodevurdering for, og handlingsprogrammet er handlingsprogram for tykk- og endetarmskreft, sist oppdatert september 2019. ny utgave kommer snart.*

#### 2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering

Hurtig metodevurdering

Forenklet metodevurdering

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:  
E-post:  
Tlf.:

#### 4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

### Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA , siden 1.5.2017    NEI

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

Ingen

## Saksnummer 221-20 Oppsummering fra sekretariatet

### **ID2020\_104 Risdiplom til behandling av spinal muskelatrofi (SMA) (metodevarsel)**

#### **Kort om metoden fra metodevarslet:**

- Nytt virkestoff.
- Foreløpig ikke MT i Norge og EU, men er under vurdering hos EMA. Godkjent i USA (FDA).
- Legemiddelform: Pulver til mikstur, oppløsning.
- Spinal muskelatrofi (SMA) er en arvelig, nevrologisk sykdom med svakhet av tverrstripet muskulatur som viktigste kjennetegn.
- Det er på verdensbasis beregnet at mellom 1 til 9 per 100 000 innbyggere har SMA. I Norge er tror man det er ca. 50 personer under 18 år med SMA, og antallet for voksne er ukjent.
- Finnes i dag ingen kurativ behandling.
- Legemidlet nusinersen (Spinraza) er tilgjengelig behandling for barn med SMA etter gitte vilkår og skal minske tapet av nerveceller og dermed muskelstyrken.
- Risdiplom er et lite molekyl som skal få SMN2 genet til å produsere full lengde proteiner som kan fungere som normalt. Det er forventet at symptomene på sykdommen reduseres.
- Identifisert to studier (fase II og III) som er forventet ferdig i løpet av 2023. Den ene studien har populasjon: Barn og voksne (2 – 25 år) med SMA II og III (N=231) og den andre studien har populasjon: Barn (1 til 7 måneder) med SMA I (n=62)
- Legemiddelverket foreslår hurtig metodevurdering.

#### **Innspill fra produsent (Roche Norge AS) (hele innspillet vedlagt):**

- Risdiplom tas peroralt en gang daglig i motsetning til nusinersen som administreres intratekal.
- Forventet positiv opinion i februar 2021, norsk MT i april/mai 2021.
- Foreslår å dele bestillingen i to basert på at det vil være forskjellige komparatorer for analysene og det kan gjøres forenklinger i den analysen hvor nusinersen er relevant komparator.
- For risdiplom versus nusinersen for pasientgruppen som i dag får nusinersen, dvs pasienter med SMA type 1, 2 og 3a under 20 år, mener Roche det vil være tilstrekkelig med en sammenligning av effekt og sikkerhet (løp B, forenklet vurdering), fremfor en kost-nytte vurdering (løp C).
- Den kliniske studien til risdiplom, SUNFISH inkluderte SMA pasienter mellom 2 -25 år, viser at risdiplom har effekt hos pasienter opp til 25 år. Mener derfor at det ikke er grunn til å sette en begrensning i oppstart til 18 år.
- Oppsummert (se utvidet begrunnelse i vedlegget):
  - o Ber Bestillerforum vurdere å bestille en forenklet metodevurdering (løp B) for pasienter ≤ 25 år i henhold til dokumentasjon i SUNFISH studien.
  - o Utsette bestilling av metodevurdering av SMA pasienter >25 år til første kvartal 2021.

#### **Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.**

# NYE METODER

## Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF (hele innspillet vedlagt):

**Faglig innspill 1:** Det er et stort klinisk behov for metoden da eneste aktuelle, godkjente behandling for denne gruppen er Spinraza, som gis intratekalt. Hos pasienter som starter sent i forløpet er det ofte behov for radiologiveiledet administrering. Behandlingen har flere vesentlige ulemper:

- Byrdefull for pasienten (intratekal administrering)
- Ressurskrevende ved administrasjon (leger, sykepleiere, radiografer og radiologer)
- Ikke godkjent for oppstart hos voksne pasienter (>18 år), som da står uten behandlingstilbud inntil videre.

Særlig grunn for å prioritere denne metodevurderingen fordi eksisterende behandling for denne gruppen ikke favner hele pasientgruppen, og innebærer flere, omfattende, årlige sykehusbesøk for pasientene og bruk av sykehusressurser.

Det foreligger relevante studier på barn. Foreløpig ikke på voksne.

**Samlet vurdering / prioritering:** Nasjonal metodevurdering anbefales. Fagmiljøet påpeker foreløpig mangelfull dokumentasjon for voksne pasienter.

**Faglig innspill 2:** Legemidlet har samme virkningsmekanisme som nusinersen (Spinraza). Det er klinisk behov for metoden dersom risdiplam er konkurransedyktig på pris og kvalitet. Det foreligger tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden, men det er etisk betenkelig å gi placebo til barn med SMA når det allerede finnes virksom behandling som er etablert.

**Samlet vurdering / prioritering:** Nasjonal metodevurdering anbefales.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

**Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):**

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer påvirkes. Ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 01.10.2020.

## Metodevarsel

### 1. Status og oppsummering

#### Risdiplom til behandling av spinal muskeltrofi (SMA)

##### 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). (1) Metoden er godkjent i USA av US Food and Drug Administration (FDA) (2)

##### 1.2 Kort om metoden

ATC-kode: M09AX

Virkestoffnavn: Risdiplom

Handelsnavn: NA

Legemiddelform: Pulver til  
mikstur, oppløsning

MT-søker/innehaver:  
Roche (2)

##### 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

Nevrologi.  
  
Muskel-, skjelett- og  
bindevevssykdommer.

##### 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 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](http://nyemetoder.no). For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Om MedNytt](http://Om MedNytt).

## 2. Beskrivelse av metoden

### Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Spinal muskelatrofi (SMA) er en arvelig, neurologisk sykdom med svakhet av tverrstripet muskulatur som viktigste kjennetegn. Sykdommen sitter i ryggmargen og den forårsaker svinn av muskler som skal stimuleres og styres av spinale nerveceller (forhornsceller). (3) Spinal muskelatrofi skyldes en genforandring (mutasjon) i SMN1 genen. Antall kopier av SMN2-genet har stor betydning for sykdomsutviklingen. Genfeilen er felles for type I-IV. Diagnosen stilles ved en genanalyse. Kognitiv funksjon er vanligvis normal. (4).

SMA er inndelt i ulike typer ut ifra den høyeste motoriske funksjonen barnet oppnår, fra I (høyeste motoriske funksjon er liggende) til IV (er en mildere form med start i voksen alder) (4)

SMA I er den mest alvorlige formen og kan være til stede fra fødsel av eller før 6-måneders alder. Den kjennetegnes ved markert svakhet i musklene og spesielt ved skulder- og hofteparti. Svelge- og pustemuskulaturen påvirkes og barnet puster ofte fort og overflattisk. Barn med denne diagnosen har dårlig levesteik.

SMA II viser seg mellom 6 og 18 måneder ved nedsatt kraft i nesten alle muskler. Barn utvikler seg normalt de første 6 månedene og kan blant annet løfte hodet når de ligger på magen, samt lærer å sitte. Etter hvert får de nedsatt kraft i nesten alle muskler, mest i mage/rygg, skulder- og hofteparti. Alle barn blir permanente rullestolbrukere siden de ikke lærer seg å gå. De er også utsatt for utvikling av skjev rygg. Det kan også være behov for perioder med respirasjonsstøtte hvis pustemuskulaturen er påvirket. Mange vokser opp og lever et voksenliv.

SMA III viser seg etter 18-måneders alder. De fleste lærer seg å gå, men kan ved utvikling av sykdommen havne i rullestol etter hvert.

SMA IV er en mildere form som viser seg ved muskelsvakhet i voksen alder. (4)

Det er på verdensbasis beregnet at mellom 1 til 9 per 100 000 innbyggere har SMA. I Norge er det ca. 50 personer under 18 år med SMA, og antallet for voksne er ukjent. (4)

### Dagens behandling

Det finnes i dag ingen kurativ behandling. Det foreligger internasjonale retningslinjer for diagnostikk og oppfølging av SMA pasienter, med en kort oppsummering på norsk. Formålet er at behandling innenfor lunge, mage/tarm, ernæring og ortopedi skal forebygge og minske komplikasjoner som oppstår som følge av sykdommen underveis (5). Det er i dag ett legemiddel (Spinraza) på markedet for behandling av SMA som skal minske tapet av nerveceller og dermed bedre muskelstyrken (5). Legemidlet er tilgjengelig i Norge til behandling av barn med SMA etter gitte vilkår.

<b>Virkningsmekanisme</b>	SMN protein kan produsere fra to gener, SMN1 og SMN2. Pasienter med SMA mangler et fungerende SMN1 gen, men har SMN2 genen som hovedsakelig produserer et kort SMN protein som ikke fungerer like godt som et langt protein.  Risdiplam er et lite molekyl som skal få SMN2 genen til å produsere full lengde proteiner som kan fungere som normalt. Det er forventet at symptomene på sykdommen reduseres (1).
<b>Tidligere godkjent indikasjon</b>	NA
<b>Mulig indikasjon</b>	Risdiplam til behandling av spinal muskelatrofi (SMA) (1).
<b>Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics</b>	<input type="checkbox"/> Metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis) <input checked="" type="checkbox"/> Metoden vil ikke medføre bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis)  Kommentar fra FHI:

### 3. Dokumentasjonsgrunnlag

#### 3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst to kliniske studier.

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Barn og voksne (2 – 25 år) med SMA II og III (N=231)	Risdiplom Del 1, gruppe A, ungdom/voksne: Risdiplom i 12 uker, etter 12 uker går de over til del 2 dose og følges opp i en åpen fase  Del 1, gruppe B, barn: Risdiplom i 12 uker, etter 12 uker går de over til del 2 dose og følges opp i en åpen fase  Del 2, ungdom/voksne: Risdiplom (dose justert etter del 1) i 24 måneder, etter det går de over til en åpen fase	Placebo Del 1, gruppe A, ungdom/voksne: Placebo i 12 uker, etter 12 uker går de over til del 2 dose og følges opp i en åpen fase  Del 1, gruppe B, barn: Placebo i 12 uker, etter 12 uker går de over til del 2 dose og følges opp i en åpen fase  Del 2, ungdom/voksne: Placebo i 12 måneder, etter det får de risdiplom til 24 måneder og etter det går de over til en åpen fase	Endring i motorisk funksjon etter 12 måneder, målt med MFM-32	<a href="#">NCT02908685</a> , Fase 2 og 3	Aktiv, forventet ferdig september 2023
Barn (1 til 7 måneder) med SMA I (n=62)	Del 1 (Dose valg): Risdiplom en gang daglig i 4 uker for å bestemme dose  Del 2: Risdiplom en gang daglig (dose fra del 1) i 24 måneder	Ingen	Sitte uten støtte etter 12 måneder med behandling	<a href="#">NCT02913482</a> , Fase 2 og 3	Aktiv, forventet ferdig november 2023

#### 3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	Det finnes ett legemiddel for behandling av SMA. Det har gjennomgått metodevurdering. Det er ett legemiddel som er under vurdering. For mer informasjon se Nye metoder <a href="#">ID2017_001</a> , <a href="#">ID2020_031</a> , <a href="#">ID2019_006</a> .
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering. (7)
Metodevarsel	Det foreligger minst et relevant metodevarsel (2,8).

## 4. Referanser

- (1) European Medicines Agency, EMA. Hentet 07.10.2020, fra <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3192145>
- (2) Risdiplam (17.09.2020). Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 07.10.2020, fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/risdiplam/>
- (3) Frambu senter for sjeldne sykdommer. Hentet 07.10.2020, fra <https://frambu.no/diagnose/spinal-muskelatrofi-sma/>
- (4) Helsenorge (17.01.2018). Hentet 07.10.2020, fra <https://www.helsenorge.no/sykdom/sjeldne-diagnoser/nevromuskulare-sykdommer/spinal-muskelatrofi>
- (5) Oslo universitetssykehus. Hentet 07.10.2020, fra <https://oslo-universitetssykehus.no/seksjon/nasjonalt-kompetansetjeneste-for-sjeldne-diagnoser/Documents/VeilederDiagnostikkOppf%C3%B8lgningSpinalMuskelatrofi.pdf>
- (6) Spinraza, Felleskatalogen. Hentet 07.10.2020, fra <https://www.felleskatalogen.no/medisin/pasienter/pil-spinraza-biogen-639157>
- (7) National Institute for Health and Care Excellence, NICE. Hentet 07.10.2020, fra <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10612/documents>
- (8) NIHR Innovation Observatory (05.2019). Hentet 07.10.2020, fra <http://www.io.nihr.ac.uk/report/risdiplam-for-paediatric-and-adult-patients-with-spinal-muscular-atrophy-sma/>

## 5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
06.11.2020	Laget metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

## 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](mailto: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](http://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):

<b>1.Hvilken metode gjelder innspillet?</b>	
Metodens ID nummer*:	ID2020_104
Metodens tittel:	Risdiplom til behandling av spinal muskelatrofi (SMA)

\*ID-nummer finner du på metodesiden på [nyemetoder.no](http://nyemetoder.no) og har formen ID2020\_XXX

<b>2. Opplysninger om den som gir innspill</b>	
Navn	Helle Endresen
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Roche Norge AS
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	<a href="mailto:Helle.endresen@roche.com">Helle.endresen@roche.com</a> 90164324

<b>3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)</b>
<p>For metoden ID2020_104 risdiplom til behandling av SMA mener Roche det er mest hensiktsmessig å dele bestillingen i to basert på at det vil være forskjellige komparatorer for analysene og det kan gjøres forenklinger i den analysen hvor nusinersen er relevant komparator.</p> <p>Roche mener det vil være tilstrekkelig med en sammenligning av effekt og sikkerhet (løp B, forenklet vurdering) for risdiplom versus nusinersen for pasientgruppen som i dag får nusinersen, dvs pasienter med SMA type 1, 2 og 3a under 20 år fremfor en kost-nytte vurdering (løp C). Basert på foreliggende data vil det ikke være nødvendig å levere en kost-nytte analyse for denne populasjonen, en sammenligning av effekt og sikkerhet sammen med en</p>

kostnadsminimeringsanalyse vil gi tilstrekkelig beslutningsgrunnlag. En forenklet vurdering (løp B) vil også være betydelig ressursbesparende både for SLV og Roche.

Den kliniske studien til risdiplom, SUNFISH inkluderte SMA pasienter mellom 2 -25 år, viser at risdiplom har effekt hos pasienter opp til 25 år. Vi mener at det er ingen grunn til å sette en begrensning i oppstart av risdiplom til 18 år. I norsk klinisk praksis får pasienter som i dag er 20 år behandling med nusinersen (dvs pasienter som var 17 år og startet behandling i februar 2018). I 2021 vil disse pasientene være 21 år, og i 2026 vil de være 25 år. En eventuell innføring av risdiplom iht. alder i SUNFISH studien vil dermed ha begrenset budsjettvirkninger.

For pasientpopulasjonen som per i dag ikke har noen sykdomsmodulerende behandling og komparator består av best-supportive care (BSC) vil det være begrenset med evidens basert på predefinert subgrupper i SUNFISH studien (eks pasientpopulasjon 12-25 år). Vi mener her at en forenklet metodevurdering (løp D) kan være hensiktsmessig. Imidlertid ber vi Bestillerforum om å sette bestillingen for denne populasjonen på vent i påvente av at Roche har fått mulighet til å presentere tilgjengelig dokumentasjon i formøtet med SLV og drøfte hva som er praktisk mulig å gjennomføre.

Oppsummert:

- Vi ber dermed Bestillerforum vurdere å bestille en forenklet metodevurdering (løp B) for pasienter ≤ 25 år i henhold til dokumentasjon i SUNFISH studien
- Utsette bestilling av metodevurdering av SMA pasienter >25 år til første kvartal 2021

**Nærmere informasjon om metoden og innspill til PICO\***

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

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

Er metoden i bruk utenom kliniske studier i dag: Nei  
 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: Pasienter over 2 måneder med SMA

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

Beskriv kortfattet: Spinraza (nusinersen) er per i dag innført til behandling av pasienter med SMA type 1, 2 og 3a under 18 år. Nusinersen ble innført i februar 2018. Dvs. at de eldste pasientene på behandling er 20 år i dag.

**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: Risdiplam tas peroralt en gang daglig i motsetning til nusinersen som administreres intratekal.

**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: Forventet positiv opinion i februar 2021, norsk MT i april/mai 2021.

**10. Andre kommentarer**

**11. Interesser og eventuelle interessekonflikter**

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

Beskriv kortfattet:

## 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](http://nyemetoder.no).

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

Metode ID2020_104 Risdiplom til behandling av spinal muskelatrofi (SMA)	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Klinisk erfaring i oppfølging av voksne pasienter med SMA type 2-4
Er det klinisk behov for metoden?	Ja, stort behov. Eneste aktuelle, godkjente behandling for denne gruppen er Spinraza, som gis intratekalt, og hos pasienter som starter sent i forløpet er det ofte behov for radiologiveiledet administrering. Behandlingen har flere vesentlige ulemper: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Byrdefull for pasienten (intratekal administrering)</li> <li>- Ressurskrevende ved administrasjon (leger, sykepleiere, radiografer og radiologer)</li> <li>- Ikke godkjent for oppstart hos voksne pasienter (&gt;18 år), som da står uten behandlingstilbud inntil videre.</li> </ul>
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Behandling med Spinraza hos pasienter som ble startet i barnealder er rutine her, ingen erfaring med risdiplom.
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Særlig grunn for å prioritere denne metodevurderingen fordi eksisterende behandling for denne gruppen ikke favner hele pasientgruppen, og innebærer flere, omfattende, årlige sykehusbesøk for pasientene og bruk av sykehusressurser, som kan være uheldig i samband med pandemi. Videre er det grunn til å nevne at prisene på behandling innen SMA-feltet er preget av monopoler, og at konkurranse mellom mulig likeverdige behandlinger vil kunne føre til en ønsket prislettelse og gjøre behandling tilgjengelig for flere.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Foreligger relevante studier på barn. Foreløpig ikke på voksne.
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Spinraza for barn/videreførte unge voksne. Ingen behandling for voksne pasienter.

Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	
-----------------------------------------------------------------	--

**Avsender av faglig innspill:**

Navn	Stilling	Arbeidssted
Petter Sanaker Laurence Bindoff	Overlege	Nevrologisk avdeling HUS

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

Nasjonal metodevurdering anbefales. Fagmiljøet påpeker foreløpig mangelfull dokumentasjon for voksne pasienter.
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------

## 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](http://nyemetoder.no).

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

Metode ID2020_104: Risdiplom til behandling av spinal muskelatrofi (SMA)	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Samme virkningsmekanisme som nusinersen (Spinraza)
Er det klinisk behov for metoden?	Ja, hvis Risdiplom er konkurransedyktig på pris og kvalitet
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Genmodulerende behandling gis i dag til barn med SMA
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Har ikke forutsetninger for å vurdere om risdiplom er vesentlig bedre og/eller billigere enn nusinersen
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Ja, men det er etisk betenkelig å gi placebo til barn med SMA når det allerede finnes virksom behandling som er etablert
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Nusinersen (Spinraza) er tilgjengelig og i bruk
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	

### Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Ånen Aarli	seksjonsoverlege	Barne- og ungdomsklinikken Haukeland Universitetsykehus

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

Nasjonal metodevurdering anbefales

## Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2020\_104

### Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Ingen

**2. Helsedirektoratet ser**

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering

Hurtig metodevurdering

Forenklet metodevurdering

**Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:**

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

Navn:  
E-post:  
Tlf.:

**4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):**

### Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA , siden 1.10.2020      NEI

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

Behandling av sjelden sykdom

Behandling av sjelden sykdom

## Saksnummer 222-20 Oppsummering fra sekretariatet

### **ID2020\_105 Kabozantinib (Cabometyx) og nivolumab (Opdivo) i kombinasjon til førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom.**

#### **Kort om metoden fra metodevarslet:**

- Indikasjonsutvidelse. Metoden har ikke MT i Norge, EU eller USA men er under vurdering hos EMA og FDA.
- Det er utarbeidet to metodevarsler for samme metode da begge firma har søkt om aktuelle indikasjonsutvidelse.
- Administreres som infusjon og tablett.
- Det er identifisert en fase III-studie forventet avsluttet i mai 2024.
- Legemiddelverket foreslår en forenklet metodevurdering.

#### **Innspill fra Sykehusinnkjøp HF:** Ingen

#### **Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg (innspillene vedlagt):**

Helse Vest RHF: Ingen innspill.

Helse Nord RHF: Ingen innspill.

Helse Sør-Øst RHF: Ingen innspill.

Helse Midt Norge RHF:

**Faglig innspill:** Det er klinisk behov for metoden. Behandlingsalternativene for pasientgruppen skiller seg litt fra hverandre mht effekt på subgruppenivå. Kabozantinib har vist spesielt god effekt på avansert RCC med skjelettmastaser samt hjernemetastaser. Metoden vil øke behandlingsmuligheten for pasientgruppen. Begge medikamenter inngår i standardbehandlingen av pasientgruppen i dag som 2. linjes behandling, som monoterapi, men ikke i kombinasjon. Andre kombinasjoner av tilsvarende medikamentgrupper anvendes som standardbehandling i 1.linje i dag. Behandlingsalternativ: avelumab/aksitinib, samt pembrolizumab/aksitinib.

Ut fra tumorbiologisk aspekt er kombinasjonsbehandling av immunterapi sjekkpunkthemmere og tyrosinkinasehemmere for behandling av avansert nyrecellekarsinom av spesiell interesse, en har grunn til å forvente bedre effekt av begge medikamentene i kombinasjon enn gitt hver for seg.

**Samlet vurdering/prioritering:** Kost-nytte vurdering anbefales.

#### **Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):**

Retningslinjesekretariatet: Kan påvirke nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med nyrecellekreft (RCC) sist oppdatert 2015. Skal oppdateres 2021. Helsedirektoratet ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret hos RHF-ene fra 1.5.2017. Ny indikasjon, ingen endring i finansieringsansvar.

## Metodevarsel

### 1. Status og oppsummering

Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med kabozantinib (Cabometyx) til førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom (RCC)

#### 1.1 Oppsummering

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

#### 1.2 Kort om metoden

ATC-kode: L01X C17

Virkestoffnavn: nivolumab

Handelsnavn: Opdivo

Legemiddelform:  
konsentrat til infusjons-  
væske, oppløsning

MT-søker/innehaver:  
Bristol-Myers Squibb

#### 1.3 Metodetype

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

#### 1.4 Tag (merknad)

Vaksine  
 Genterapi  
 Medisinsk stråling  
 Companion diagnostics  
 Annet:

#### 1.5 Finansieringsansvar

Spesialisthelsetjenesten  
 Folketrygd: blåresept  
 Kommune  
 Annet:

#### 1.6 Fagområde

Kreftsykdommer;  
Kreft i nyrer, urinveier og  
mannlige kjønnsorganer

#### 1.7 Bestillingsanbefaling

##### Metodevurderinger

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

**Kommentar:**

#### 1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

**Kommentar:** Metoden påvirker nasjonale behandlingsretningslinjer (2).

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](http://nyemetoder.no). For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Om MedNytt](#).

## 2. Beskrivelse av metoden

### Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Nyrecellekarsinomer (RCC) utgjør ca. 80-90 % av alle maligne nyresvulster. Nyrecellekarsinomer er en histologisk heterogen gruppe svulster. Det er tre hovedtyper: klarcellet, papillære og kromofobe, hvorav majoriteten er «klassiske» klarcellete karsinomer og utgjør ca. 70 % av nyrecellekarsinomene, øvrige er av ikke-klarcellet histologi. Nyrecellekarsinom er en alvorlig sykdom. Svulstens grad og utbredelse er viktigste prognostiske faktorer. Om lag 20-30 % av nyrecellekarsinomene er allerede utviklet til avansert stadium ved diagnosetidspunktet. Lungene er det vanligste stedet for påvisning av fjernmetastaser, og er sammen med skjelettet den vanligste lokalisasjon for solitære metastaser. Pasienter med metastaserende sykdom har dårlige leveutsikter samlet sett, og 5-års overlevelse har tidligere blitt anslått å ligge mellom 0 og 20 %. Kliniske eksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med, mener at erfaring med nyere behandlingsalternativer indikerer at 5-års overlevelse kan ligge på om lag 40 %.

I overkant av 800 personer får diagnosen nyrecellekarsinom i Norge i året, om lag 2/3 av pasientene er menn og median alder ved diagnose er ca. 67 år. Sykdommen er sjelden før 40-års alder.

I løpet av de siste 20 årene har insidensen av nyrecellekarsinom økt med om lag 2 %, både i Europa og på verdensbasis. Dette kan bare delvis forklares med å være et resultat av den økte bruken av moderne bildeundersøkelser (ultralyd, CT), og tyder på at det har vært en reell økning i insidensen. I vestlige europeiske land synes imidlertid insidensen å ha stabilisert seg over det siste tiåret (2,3).

### Dagens behandling

Det finnes et «Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med nyrecellekreft (RCC)» fra HelseDirektoratet fra 2015 (2). Handlingsprogrammet er ifølge konsulterte kliniske eksperter ikke oppdatert med hensyn til dagens praksis.

Ved nyrecellekreft er kirurgi eneste kurative behandling, og kirurgi er standardbehandlingen ved ikke-avansert sykdom. Ved metastatisk nyrekreft er det kliniske faktorer som er avgjørende for prediksjon av overlevelse, og pasientene blir karakterisert i forhold til prognosegruppe før det foretas behandlingsvalg. Medikamentell behandling av metastatisk og avansert nyrekreft har gjennomgått en stor utvikling de seneste årene og det finnes nå flere systemiske behandlinger tilgjengelig på markedet, både som monoterapi og ulike kombinasjonsbehandlinger. Behandlingsvalg avhenger primært av hvilken prognosegruppe den enkelte pasient tilhører, basert på en vurdering av en rekke risikofaktorer (IMDC-kriterier), men påvirkes samtidig i stor grad av de gjeldende LIS-anbefalingene for terapiområdet.

Seks legemidler har indikasjon for førstelinjebehandling ved avansert/metastatisk RCC: sunitinib, pazopanib, tivozanib, kabozantinib, bevacizumab (pluss interferon- $\alpha$ ) og temsirolimus. I tillegg har også immunterapi med kombinasjonene ipilimumab/nivolumab, avelumab/aksitinib, samt pembrolizumab/aksitinib indikasjon til bruk i førstelinje. Når det gjelder kabozantinib (monoterapi) er denne besluttet *ikke* innført i Norge av Beslutningsforum for nye metoder, til førstelinjebehandling av voksne pasienter med avansert nyrecellekarsinom (4). Tilsvarende gjelder at kombinasjonsbehandlingen avelumab/aksitinib nylig er besluttet *ikke* innført i Norge av Beslutningsforum for nye metoder, til behandling av avansert nyrecellekarsinom (5).

### Virkningsmekanisme

Nivolumab er et humant immunglobulin G4 (IgG4) monoklonalt antistoff som binder seg til programmert celledød-1 (PD-1)-reseptorer og blokkerer interaksjonen med ligandene PD-L1 og PD-L2. PD-1-reseptoren er en negativ regulator av T-celleaktivitet som har vist seg å være involvert i kontrollen av T-celle-immunrespons. Binding av PD-L1 og PD-L2 til PD-1-reseptoren, som er uttrykt på antigenpresenterende celler, og som kan være uttrykt på tumorer eller andre celler i tumorens mikromiljø, gir hemming av T-celleproliferasjon og cytokinsekresjon. Nivolumab potenserer T-cellerespons, inkludert anti-tumorrespons, ved å blokkere binding av PD-L1- og PD-L2-ligandene til PD-1-reseptoren. Dette kan medføre redusert tumorvekst (6).

Kabozantinib hemmer flere reseptortyrosinkinaser involvert i tumorvekst og nydannelse av blodkar (angiogenese), patologisk beinremodellering, legemiddelresistens og metastatisk progresjon av kreft. Kabozantinib er identifisert som en hemmer av hepatocyttevekstfaktorreseptorprotein (MET-reseptorene) og vaskulær endotelial vekstfaktor (VEGF). I tillegg hemmer kabozantinib andre tyrosinkinaser (inkludert GAS6-reseptoren [AXL], RET, ROS1), samt en rekke andre reseptorer (7).

### Tidligere godkjent indikasjon

Nivolumab (Opdivo) er indisert til en rekke ulike indikasjoner (6). Følgende indikasjoner vurderes som relevante og er relatert til nyrecellekarsinom (RCC):  
- som monoterapi til behandling av avansert nyrecellekarsinom etter tidligere behandling hos voksne.

	- i kombinasjon med ipilimumab (Yervoy) til førstelinjebehandling av voksne pasienter med avansert nyrecellekarsinom med intermediaær/høy risiko.
<b>Mulig indikasjon</b>	Den aktuelle indikasjonsutvidelsen omfatter bruk av nivolumab i kombinasjon med kabozantinib til førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom, dvs. hos tidligere ubehandlede voksne pasienter (1).
<b>Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics</b>	<input type="checkbox"/> Metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis) <input checked="" type="checkbox"/> Metoden vil ikke medføre bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis)  Kommentar fra FHI:

### 3. Dokumentasjonsgrunnlag

#### 3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst en pivotal klinisk studie, som oppsummert under. Studien er en randomisert, åpen, fase III studie som sammenlikner kombinasjonen kabozantinib/nivolumab versus sunitinib. Opprinnelig var det også en tredje studiearm som inkluderte trippelkombinasjonen kabozantinib/ipilimumab/nivolumab, men inklusjon til denne ble avbrutt (ved protokollending), ifølge opplysninger på ClinicalTrials.gov.

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter (kvinner og menn) $\geq 18$ år med avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom (RCC) (klarcellet) som ikke tidligere er behandlet (n=638)	Kabozantinib (Cabometyx) + nivolumab (Opdivo)	Sunitinib (Sutent)	Primært utfallsmål er progresjonsfri overlevelse (PFS). Sekundære utfallsmål er totaloverlevelse (OS) og objektiv responsrate (ORR), i tillegg til sikkerhet/ bivirkninger.	NCT03141177, EudraCTnr 2017-000759-20, CheckMate 9ER (CA2099ER), Fase III	Studien pågår. Forventet avsluttet mai 2024.

#### 3.2 Metodevurderinger og –varsel

<b>Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -</b>	- Metoden er en av flere nye metoder til behandling av nyrecellekarsinom (RCC), og har tidligere vært gjennom nasjonale metodevurderinger med indikasjonen RCC. Beslutning foreligger (se NyeMetoder ID2015_047, ID2017_012 og ID2018_006).
<b>Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -</b>	- Det foreligger internasjonale metodevurderinger eller systematiske oversikter som kan være relevante (8-11). - Metoden er under vurdering hos NICE (National Institute for Health and Care Excellence) (12).
<b>Metodevarsel</b>	- Det foreligger internasjonale metodevarsler om metoden (1,13).

## 4. Referanser

1. Nivolumab: Opdivo - Metastatic renal cell carcinoma - first-line in combination with cabozantinib. Specialist Pharmacy Service, SPS. (05.10.2020). Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/nivolumab/>
2. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med nyrecellekreft (RCC). (Nasjonale faglige retningslinjer IS-2364). (2015). Oslo: Helsedirektoratet. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/nyrecellekreft-handlingsprogram>
3. European Association of Urology. EAU Guidelines: Renal Cell Carcinoma. (2020). Tilgjengelig fra: <https://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/>
4. Kabozantinib (Cabometyx) – Indikasjon II – Førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom. (17.06.2019). Nye Metoder. Tilgjengelig fra: <https://nyemetoder.no/metoder/kabozantinib-cabometyx-indikasjon-ii>
5. Avelumab (Bavencio) - Indikasjon II - Førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom (RCC). I kombinasjon med aksitinib. (31.08.2020). Nye Metoder. Tilgjengelig fra: <https://nyemetoder.no/metoder/avelumab-bavencio-indikasjon-ii>
6. Preparatomtale Opdivo (nivolumab). Statens legemiddelverk. Hentet 07.10.2020 fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_no.pdf)
7. Preparatomtale Cabometyx (kabozantinib). Statens legemiddelverk. Hentet 05.10.2020 fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cabometyx-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cabometyx-epar-product-information_no.pdf)
8. Wiecek W, Karcher H. Nivolumab versus cabozantinib: Comparing overall survival in metastatic renal cell carcinoma. PLoS ONE. 2016;11(6):e0155389. Tilgjengelig fra: <https://www.epistemonikos.org/en/documents/e03128b0853de2937c9f8520ba528bf00c093a7a>
9. Wallis CJD, Klaassen Z, Bhindi B, Ye XY, Chandrasekar T, Farrell AM, Goldberg H, Boorjian SA, Leibovich B, Kulkarni GS, Shah PS, Bjarnason GA, Heng D, Satkunasivam R, Finelli A. First-line Systemic Therapy for Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. European urology. 2018;74(3):309-321. Tilgjengelig fra: <https://www.epistemonikos.org/en/documents/57097cac2dccd7aa60b9f42958dcca3c1afd4b9b>
10. Hale P, Hahn AW, Rathi N, Pal SK, Haaland B, Agarwal N. Treatment of metastatic renal cell carcinoma in older patients: A network meta-analysis. Journal of geriatric oncology. 2019;10(1):149-154. Tilgjengelig fra: <https://www.epistemonikos.org/en/documents/c9796e5064fd47eba012f6e4fdf0d343731acb95>
11. Cao G, Wu X, Wang Z, Tian X, Zhang C, Wu X, Zhang H, Jing G, Yan T. What is the optimum systemic treatment for advanced/metastatic renal cell carcinoma of favourable, intermediate and poor risk, respectively? A systematic review and network meta-analysis. BMJ open. 2020;10(8):e034626. Tilgjengelig fra: <https://www.epistemonikos.org/en/documents/ea6ecdbbc9bcca63d778110c8982e82e2de63358>
12. Nivolumab with cabozantinib for untreated advanced or metastatic renal cell carcinoma (ID1625). London: National Institute for Health and Care Excellence. In development (GID-TA10643). (18.06.2020). Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10643>
13. Nivolumab in combination with cabozantinib for metastatic renal cell carcinoma – first-line. Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2019. Health Technology Briefing NIHRIO ID: 18319. Tilgjengelig fra: <http://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/2019/05/18319-Nivcabo-for-mRCC-V1.0-APR2019-NONCONF.pdf>

## 5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
06.11.2020	Laget metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

## Metodevarsel

### 1. Status og oppsummering

Kabozantinib (Cabometyx) i kombinasjon med nivolumab (Opdivo) til førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom (RCC)

#### 1.1 Oppsummering

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

#### 1.2 Kort om metoden

ATC-kode: L01X E26

Virkestoffnavn:  
Kabozantinib

Handelsnavn: Cabometyx

Legemiddelform: Tabletter  
(film-drasjerte)

MT-søker/innehaver:  
Ipsen Pharma

#### 1.3 Metodetype

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

#### 1.4 Tag (merknad)

Vaksine  
 Genterapi  
 Medisinsk stråling  
 Companion diagnostics  
 Annet:

#### 1.5 Finansieringsansvar

Spesialisthelsetjenesten  
 Folketrygd: blåresept  
 Kommune  
 Annet:

#### 1.6 Fagområde

Kreftsykdommer;  
Kreft i nyrer, urinveier og mannlige kjønnsorganer

#### 1.7 Bestillingsanbefaling

##### Metodevurderinger

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

**Kommentar:**

#### 1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

**Kommentar:** Metoden påvirker nasjonale behandlingsretningslinjer (2).

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](http://nyemetoder.no). For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Om MedNytt](#).

## 2. Beskrivelse av metoden

### Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Nyrecellekarsinomer (RCC) utgjør ca. 80-90 % av alle maligne nyresvulster. Nyrecellekarsinomer er en histologisk heterogen gruppe svulster. Det er tre hovedtyper: klarcellet, papillære og kromofobe, hvorav majoriteten er «klassiske» klarcellete karsinomer og utgjør ca. 70 % av nyrecellekarsinomene, øvrige er av ikke-klarcellet histologi. Nyrecellekarsinom er en alvorlig sykdom. Svulstens grad og utbredelse er viktigste prognostiske faktorer. Om lag 20-30 % av nyrecellekarsinomene er allerede utviklet til avansert stadium ved diagnosetidspunktet. Lungene er det vanligste stedet for påvisning av fjernmetastaser, og er sammen med skjelettet den vanligste lokalisasjon for solitære metastaser. Pasienter med metastaserende sykdom har dårlige leveutsikter samlet sett, og 5-års overlevelse har tidligere blitt anslått å ligge mellom 0 og 20 %. Kliniske eksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med, mener at erfaring med nyere behandlingsalternativer indikerer at 5-års overlevelse kan ligge på om lag 40 %.

I overkant av 800 personer får diagnosen nyrecellekarsinom i Norge i året, om lag 2/3 av pasientene er menn og median alder ved diagnose er ca. 67 år. Sykdommen er sjelden før 40-års alder.

I løpet av de siste 20 årene har insidensen av nyrecellekarsinom økt med om lag 2 %, både i Europa og på verdensbasis. Dette kan bare delvis forklares med å være et resultat av den økte bruken av moderne bildeundersøkelser (ultralyd, CT), og tyder på at det har vært en reell økning i insidensen. I vestlige europeiske land synes imidlertid insidensen å ha stabilisert seg over det siste tiåret (2,3).

### Dagens behandling

Det finnes et «Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med nyrecellekreft (RCC)» fra HelseDirektoratet fra 2015 (2). Handlingsprogrammet er ifølge konsulterte kliniske eksperter ikke oppdatert med hensyn til dagens praksis.

Ved nyrecellekreft er kirurgi eneste kurative behandling, og kirurgi er standardbehandlingen ved ikke-avansert sykdom. Ved metastatisk nyrekreft er det kliniske faktorer som er avgjørende for prediksjon av overlevelse, og pasientene blir karakterisert i forhold til prognosegruppe før det foretas behandlingsvalg. Medikamentell behandling av metastatisk og avansert nyrekreft har gjennomgått en stor utvikling de seneste årene og det finnes nå flere systemiske behandlinger tilgjengelig på markedet, både som monoterapi og ulike kombinasjonsbehandlinger. Behandlingsvalg avhenger primært av hvilken prognosegruppe den enkelte pasient tilhører, basert på en vurdering av en rekke risikofaktorer (IMDC-kriterier), men påvirkes samtidig i stor grad av de gjeldende LIS-anbefalingene for terapiområdet.

Seks legemidler har indikasjon for førstelinjebehandling ved avansert/metastatisk RCC: sunitinib, pazopanib, tivozanib, kabozantinib, bevacizumab (pluss interferon- $\alpha$ ) og temsirolimus. I tillegg har også immunterapi med kombinasjonene ipilimumab/nivolumab, avelumab/aksitinib, samt pembrolizumab/aksitinib indikasjon til bruk i førstelinje. Når det gjelder kabozantinib (monoterapi) er denne besluttet *ikke* innført i Norge av Beslutningsforum for nye metoder, til førstelinjebehandling av voksne pasienter med avansert nyrecellekarsinom (4). Tilsvarende gjelder at kombinasjonsbehandlingen avelumab/aksitinib nylig er besluttet *ikke* innført i Norge av Beslutningsforum for nye metoder, til behandling av avansert nyrecellekarsinom (5).

### Virkningsmekanisme

Kabozantinib hemmer flere reseptortyrosinkinaser involvert i tumorvekst og nydannelse av blodkar (angiogenese), patologisk beinremodellering, legemiddelresistens og metastatisk progresjon av kreft. Kabozantinib er identifisert som en hemmer av hepatocyttevekstfaktor-reseptorprotein (MET-reseptorene) og vaskulær endotelial vekstfaktor (VEGF). I tillegg hemmer kabozantinib andre tyrosinkinaser (inkludert GAS6-reseptoren [AXL], RET, ROS1), samt en rekke andre reseptorer (6).

Nivolumab er et humant immunglobulin G4 (IgG4) monoklonalt antistoff som binder seg til programmert celledød-1 (PD-1)-reseptorer og blokkerer interaksjonen med ligandene PD-L1 og PD-L2. PD-1-reseptoren er en negativ regulator av T-celleaktivitet som har vist seg å være involvert i kontrollen av T-celle-immunrespons. Binding av PD-L1 og PD-L2 til PD-1-reseptoren, som er uttrykt på antigenpresenterende celler, og som kan være uttrykt på tumorer eller andre celler i tumorens mikromiljø, gir hemming av T-celleproliferasjon og cytokinsekresjon. Nivolumab potenserer T-cellerespons, inkludert anti-tumorrespons, ved å blokkere binding av PD-L1- og PD-L2-ligandene til PD-1-reseptoren. Dette kan medføre redusert tumorvekst (7).

### Tidligere godkjent indikasjon (6,8)

Kabozantinib (Cabometyx) er indisert til behandling av avansert nyrecellekarsinom (RCC):  
- hos behandlingsnaive voksne med intermediaer eller dårlig prognose (førstelinjebehandling)

	- hos voksne etter tidligere vaskulær endotelvekstfaktor (VEGF)-rettet behandling (andrelinjebehandling).  For fullstendig beskrivelse av indikasjonsområder for kabozantinib se preparatomtalen for hhv. Cometriq og Cabometyx.
<b>Mulig indikasjon</b>	Den aktuelle indikasjonsutvidelsen omfatter bruk av kabozantinib i kombinasjon med nivolumab til førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom, dvs. hos tidligere ubehandlede voksne pasienter (1).
<b>Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics</b>	<input type="checkbox"/> Metoden <b>vil medføre</b> bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis) <input checked="" type="checkbox"/> Metoden <b>vil ikke medføre</b> bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis)  Kommentar fra FHI:

### 3. Dokumentasjonsgrunnlag

#### 3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst en pivotal klinisk studie, som oppsummert under. Studien er en randomisert, åpen, fase III studie som sammenlikner kombinasjonen kabozantinib/nivolumab versus sunitinib. Opprinnelig var det også en tredje studiearm som inkluderte trippelkombinasjonen kabozantinib/ipilimumab/nivolumab, men inklusjon til denne ble avbrutt (ved protokollending), ifølge opplysninger på ClinicalTrials.gov.

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter (kvinner og menn) $\geq 18$ år med avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom (RCC) (klarcellet) som tidligere ikke er behandlet (n=638)	Kabozantinib (Cabometyx) + nivolumab (Opdivo)	Sunitinib (Sutent)	Primært utfallsmål er progresjonsfri overlevelse (PFS). Sekundære utfallsmål er totaloverlevelse (OS) og objektiv responsrate (ORR), i tillegg til sikkerhet/ bivirkninger.	NCT03141177, EudraCTnr 2017-000759-20, CheckMate 9ER (CA2099ER), Fase III	Studien pågår. Forventet avsluttet mai 2024.

#### 3.2 Metodevurderinger og –varsel

<b>Metodevurdering</b> - nasjonalt/lokalt -	- Metoden er en av flere nye metoder til behandling av nyrecellekarsinom (RCC), og har tidligere vært gjennom nasjonale metodevurderinger med indikasjonen RCC. Beslutning foreligger (se NyeMetoder ID2017_046 og ID2017_096). - Metoden er også til nasjonal metodevurdering med en annen indikasjon ( <u>hepatocellulært karsinom</u> ) (for status se NyeMetoder ID2018_04).
<b>Metodevurdering / systematiske oversikt</b> - internasjonalt -	- Det foreligger internasjonale metodevurderinger eller systematiske oversikter som kan være relevante (9-12). - Metoden er under vurdering hos NICE (National Institute for Health and Care Excellence) (13).
<b>Metodevarsel</b>	- Det foreligger internasjonale metodevarsler om metoden (1,14).

## 4. Referanser

1. Nivolumab: Opdivo - Metastatic renal cell carcinoma - first-line in combination with cabozantinib. Specialist Pharmacy Service, SPS. (05.10.2020). Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/nivolumab/>
2. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med nyrecellekreft (RCC). (Nasjonale faglige retningslinjer IS-2364). (2015). Oslo: Helsedirektoratet. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/nyrecellekreft-handlingsprogram>
3. European Association of Urology. EAU Guidelines: Renal Cell Carcinoma. (2020). Tilgjengelig fra: <https://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/>
4. Kabozantinib (Cabometyx) – Indikasjon II – Førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom. (17.06.2019). Nye Metoder. Tilgjengelig fra: <https://nyemetoder.no/metoder/kabozantinib-cabometyx-indikasjon-ii>
5. Avelumab (Bavencio) - Indikasjon II - Førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom (RCC). I kombinasjon med aksitinib. (31.08.2020). Nye Metoder. Tilgjengelig fra: <https://nyemetoder.no/metoder/avelumab-bavencio-indikasjon-ii>
6. Preparatomtale Cabometyx (kabozantinib). Statens legemiddelverk. Hentet 05.10.2020 fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cabometyx-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cabometyx-epar-product-information_no.pdf)
7. Preparatomtale Opdivo (nivolumab). Statens legemiddelverk. Hentet 07.10.2020 fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_no.pdf)
8. Preparatomtale Cometriq (kabozantinib). Statens legemiddelverk. Hentet 05.10.2020 fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cometriq-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cometriq-epar-product-information_no.pdf)
9. Wiecek W, Karcher H. Nivolumab versus cabozantinib: Comparing overall survival in metastatic renal cell carcinoma. PLoS ONE. 2016;11(6):e0155389. Tilgjengelig fra: <https://www.epistemonikos.org/en/documents/e03128b0853de2937c9f8520ba528bf00c093a7a>
10. Wallis CJD, Klaassen Z, Bhindi B, Ye XY, Chandrasekar T, Farrell AM, Goldberg H, Boorjian SA, Leibovich B, Kulkarni GS, Shah PS, Bjarnason GA, Heng D, Satkunasivam R, Finelli A. First-line Systemic Therapy for Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. European urology. 2018;74(3):309-321. Tilgjengelig fra: <https://www.epistemonikos.org/en/documents/57097cac2dccc7aa60b9f42958dcca3c1afd4b9b>
11. Hale P, Hahn AW, Rathi N, Pal SK, Haaland B, Agarwal N. Treatment of metastatic renal cell carcinoma in older patients: A network meta-analysis. Journal of geriatric oncology. 2019;10(1):149-154. Tilgjengelig fra: <https://www.epistemonikos.org/en/documents/c9796e5064fd47eba012f6e4fdf0d343731acb95>
12. Cao G, Wu X, Wang Z, Tian X, Zhang C, Wu X, Zhang H, Jing G, Yan T. What is the optimum systemic treatment for advanced/metastatic renal cell carcinoma of favourable, intermediate and poor risk, respectively? A systematic review and network meta-analysis. BMJ open. 2020;10(8):e034626. Tilgjengelig fra: <https://www.epistemonikos.org/en/documents/ea6ecd9bcca63d778110c8982e82e2de63358>
13. Nivolumab with cabozantinib for untreated advanced or metastatic renal cell carcinoma (ID1625). London: National Institute for Health and Care Excellence. In development (GID-TA10643). (18.06.2020). Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10643>
14. Nivolumab in combination with cabozantinib for metastatic renal cell carcinoma – first-line. Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2019. Health Technology Briefing NIHRIO ID: 18319. Tilgjengelig fra: <http://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/2019/05/18319-Nivcabo-for-mRCC-V1.0-APR2019-NONCONF.pdf>

## 5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
06.11.2020	Laget metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

## 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](http://nyemetoder.no).

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

<p><b>Metode ID2020_105:</b></p> <p>Kabozantinib (Cabometyx) i kombinasjon med nivolumab (Opdivo) til førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom (RCC)</p>	
<b>Spørsmål</b>	<b>Faglige innspill</b>
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	God kjennskap; kjenner begge medikamenter hver for seg, og kombinasjonsbehandlinger med tilsvarende sjekkpunkthemmer og tyrosinkinasehemmer
Er det klinisk behov for metoden?	Ja, pasientgruppen generelt har flere tilgjengelige behandlingsalternativer, men de skiller seg litt fra hverandre mht effekt på subgruppenivå. Kabozantinib har vist spesielt god effekt på avansert RCC med skjelettmetastaser samt hjernemetastaser. Metoden vil øke behandlingsmuligheten for pasientgruppen
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Begge medikamenter inngår i standardbehandlingen av pasientgruppen i dag som 2. linjes behandling, som monoterapi, men ikke i kombinasjon. Andre kombinasjoner av tilsvarende medikamentgruppen anvendes som standardbehandling i 1.linje i dag for denne pasientgruppen
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Se over
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	ja
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	avelumab/aksitinib, samt pembrolizumab/aksitinib
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Ut fra tumorbiologisk aspekt er kombinasjonsbehandling av immunterapi sjekkpunkthemmere og tyrosinkinasehemmere for behandling av avansert nyrecellecarcinom av spesiell interesse, en har grunn til forvente bedre effekt av begge medikamentene i kombinasjon enn gitt hver for seg
Generell tilbakemelding fra kliniker	

**Avsender av faglig innspill:**

Navn	Stilling	Arbeidssted
Heidi Knobel	Seksjonsoverlege	Kreftklinikken St Olavs hospital

**Samlet vurdering/prioritering (fylles ut av RHF-kordinator)**

Kost-nytte vurdering anbefales

## Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2020\_105

### 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 pasienter med nyrecellekreft (RCC) sist oppdatert 2015. Skal oppdateres 2021.

#### 2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering

Hurtig metodevurdering

Forenklet metodevurdering

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn: Kaja Fjell Jørgensen  
 E-post: [kaja.fjell.jorgensen@helsedir.no](mailto:kaja.fjell.jorgensen@helsedir.no)  
 Tlf.:

#### 4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

### Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA , siden 1.5.2017      NEI

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

Ny indikasjon, ingen endring i finansieringsansvar

## Saksnummer 223-20 Oppsummering fra sekretariatet

### **ID2020\_106 Osimertinib (Tagrisso) til adjuvant behandling etter komplett tumorreseksjon hos pasienter med EGFR-mutasjonspositiv ikke-småcellet lungekreft**

#### **Kort om metoden fra metodevarslet:**

- Indikasjonsutvidelse.
- Metoden har ikke MT i Norge, EU eller USA men er under vurdering hos EMA og FDA.
- Osimertinib er en tyrosinkinasehemmer.
- Administreres som tabletter.
- Det er identifisert en fase III-studie som er estimert avsluttet i 2023, resultater foreligger.
- Legemiddelverket foreslår en hurtig metodevurdering.

#### **Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen**

#### **Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg (innspillene vedlagt):**

##### Helse Vest RHF:

**Faglig innspill:** Det er klinisk behov for metoden, det er høy residivrate etter kirurgi for EGFR-positiv lungekreft, både med og uten adjuvant kjemoterapi, og bedre adjuvant behandling er relevant å undersøke nærmere. Bør prioriteres for metodevurdering, dersom medikamentet viser seg overlegent eksisterende behandling. En metodevurdering bør avvete fase III-resultat.

**Samlet vurdering/prioritering:** Fagmiljøene har i etterkant meldt inn at det foreligger en fase-III studie med lovende resultat. Nasjonal metodevurdering er ønskelig.

##### Helse Nord RHF:

Ingen innspill.

##### Helse Sør-Øst RHF:

Ingen innspill.

##### Helse Midt Norge RHF:

**Faglig innspill:** Ang. bruk i Norge: Osimertinib er på grunn av pris/QALY ikke godkjent i rutinebehandling, men har vært utprøvd i relativ betydelig grad i studier. Det er klinisk behov, ut fra litteratur er dette den klart mest effektive behandlingen for EGFR-positiv lungekreft i adjuvant setting. Adjuvant behandling etter operasjon er rutinebehandling i dag, men da med tradisjonelle cytostatika. Effekten av dette er særdeles begrenset (kun få prosent økt 5-års overlevelse). Dette er et aktivt forskningsfelt, med mange andre EGFR-hemmere som kunne vært tenkt brukt. Meget ønsket behandling.

**Samlet vurdering/prioritering:** Hurtig metodevurdering anbefales.

# NYE METODER

## **Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):**

Retningslinjesekretariatet: Kan påvirke Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom (10.11.2020). Helsedirektoratet ser behov for en hurtig metodevurdering.

Kommentar fra fagmiljø: Metoden viser overbevisende resultater på tid til sykdomsforverring som, selv om totaloverlevelsestall ikke foreligger, må sies å være av stor verdi i seg selv. Trolig vil kost-nytteberegninger være vanskelige før lengre oppfølgingsdata foreligger.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret er plassert hos RHF-ene siden 15.06.2016. Ingen endring i finansieringsansvar, ny indikasjon.

## Metodevarsel

### 1. Status og oppsummering

Osimertinib (Tagrisso) til adjuvant behandling etter komplett tumorreseksjon hos pasienter med EGFR-mutasjonspositiv ikke-småcellet lungekreft (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 Legemiddelbyrået (EMA) (1).

#### 1.2 Kort om metoden

ATC-kode: L01XE35  
Virkestoffnavn: Osimertinib  
Handelsnavn: Tagrisso  
Legemiddelform: Tablett (filmbrasjert)  
MT-søker/innehaver: AstraZeneca

#### 1.3 Metodetype

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

#### 1.4 Tag (merknaed)

Vaksine  
 Genterapi  
 Medisinsk stråling  
 Companion diagnostics  
 Annet:

#### 1.5 Finansieringsansvar

Spesialisthelsetjenesten  
 Folketrygd: blåresept  
 Kommune  
 Annet:

#### 1.6 Fagområde

Kreftsykdommer; Lungekreft

#### 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  
**Kommentar:**

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 metodevarslere. Metodevarslere som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres på [nyemetoder.no](http://nyemetoder.no). For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarslere og hvordan disse brukes, se [Om MedNytt](#).

## 2. Beskrivelse av metoden

### Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Lungekreft deles hovedsakelig inn i to grupper; småcellet lungekreft (SCLC) og ikke-småcellet lungekreft (NSCLC). NSCLC utgjør 85 % av tilfellene, og har generelt bedre prognoser enn SCLC (1). Røyking er den dominerende risikofaktoren for utvikling av lungekreft, og i Norden regner en med at røyking forklarer 80-90 % av lungekrefttilfellene. NSCLC deles inn i plateepitelkarsinom, adenokarsinom og storcellet karsinom (2). Epidermal growth factor reseptor (EGFR) er et protein i familien av tyrosinkinasereseptorer som normalt kontrollerer vekst og deling av celler. Forandringer i genet som koder for dette proteinet forekommer hos en mindre andel av pasienter med NSCLC. For påvisning av EGFR-mutasjoner brukes gensekvensering for kartlegging av eventuelle genfeil (3).

Lungekreft er den nest hyppigste kreftformen for menn og kvinner i Norge, mens det er den vanligste kreftformen på verdensbasis. I 2018 ble det registrert 3 351 nye tilfeller av lungekreft i Norge, med lik kjønnsfordeling (4,5). Mutasjon i EGFR varierer med etnisitet (6). I studier med norske pasienter er det observert EGFR-mutasjoner i 7,5 % av NSCLC-tilfeller og 12,9 % i ikke-plateepitelkarsinomer (7). Det er usikkert hvor mange norske pasienter som vil være aktuelle for metoden.

### Dagens behandling

Det foreligger nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft. For NSCLC i stadium I-III kan kirurgi eller strålebehandling være kurativ (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.

For aktuell pasientpopulasjon har en rekke studier og metaanalyser vist gevinst i overlevelse med kombinert kjemoterapi etter kirurgi sammenlignet med kirurgi alene. Derfor anbefales adjuvant behandling med kjemoterapi, det vil si cellegiftbehandling etter operasjon. I følge nasjonalt handlingsprogram for lungekreft anbefales fire kurer med cisplatin og vinorelbin, ved stadium II og IIIA (7).

### Virkningsmekanisme

Osimertinib er en tyrosinkinasehemmer som blokkerer aktiviteten til EGFR, et protein som normalt kontrollerer vekst og deling av celler. I lungekreftcellene er EGFR ofte overaktiv, noe som fører til ukontrollert deling av kreftceller. Ved å blokkere EGFR, bidrar osimertinib til å redusere vekst og spredning av kreften (8).

### Tidligere godkjent indikasjon

Osimertinib er fra tidligere godkjent som monoterapi til førstelinjebehandling hos voksne med lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med aktiverende mutasjoner i epidermal vekstfaktor-reseptor (EGFR).

Osimertinib er også godkjent som monoterapi til behandling av voksne med lokalavansert eller metastatisk EGFR T790M-mutasjonspositiv NSCLC.

### Mulig indikasjon

Den aktuelle indikasjonsutvidelsen omfatter bruk av osimertinib som adjuvant behandling etter komplett tumorreseksjon hos pasienter med EGFR-mutasjonspositiv NSCLC.

### 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)

Kommentar fra FHI:

### 3. Dokumentasjonsgrunnlag

#### 3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst en klinisk studie. Hentet fra [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov): «A Phase III, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Multi-centre, Study to Assess the Efficacy and Safety of Osimertinib Versus Placebo, in Patients With Epidermal Growth Factor Receptor Mutation Positive Stage IB-III A Non-small Cell Lung Carcinoma, Following Complete Tumour Resection With or Without Adjuvant Chemotherapy (ADAURA)». Pasienter som ble behandlet med kjemoterapi fikk samme kjemoterapibehandling som er forventet i norsk klinisk praksis.

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter med EGFR-mutasjonspositiv NSCLC klassifisert postoperativ i stadium IB, II og IIIA etter komplett tumorreseksjon. (n=682)	Osimertinib 80 mg daglig (evt. 40 mg daglig)	Placebotablett	Sykdomsfri overlevelse	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02511106">NCT02511106</a> ADAURA Fase III	Estimert avsluttet januar 2023.  Resultater foreligger (9).

#### 3.2 Metodevurderinger og -varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Det finnes flere norske igangsatte og ferdigstilte metodevurderinger om virkestoffet innen NSCLC, men med andre indikasjoner (se Nye metoder <a href="#">ID2015_020</a> , <a href="#">ID2018_005</a> )
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Ingen relevante identifisert
Metodevarsel	- Det foreligger minst et relevant metodevarsel (10, 11)

## 4. Referanser

1. Committee for medicinal products for human use (CHMP) Agenda for the meeting on 14-17 September 2020. EMA. Tilgjengelig fra [https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-14-17-september-2020-meeting\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-14-17-september-2020-meeting_en.pdf)
2. Store medisinske leksikon. Lungekreft [oppdatert februar 2020] Tilgjengelig fra <https://sml.snl.no/lungekreft>
3. Årsrapporten 2019 – Resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for lungekreft. Tilgjengelig fra <https://www.kreftregisteret.no/globalassets/publikasjoner-og-rapporter/arsrapporter/publisert-2020/arsrapport-2019-nasjonalt-kvalitetsregister-for-lungekreft.pdf>
4. Kreftregisteret. Cancer in Norway 2018 2019. Tilgjengelig fra <https://www.kreftregisteret.no/Generelt/Rapporter/Cancer-in-Norway/cancer-in-norway-2018/>
5. World Cancer Research Fund. Worldwide cancer data. Global cancer statistics for the most common cancers. 2018. Tilgjengelig fra <https://www.wcrf.org/dietandcancer/cancer-trends/worldwide-cancer-data>
6. Ellison G, Zhu G, Moulis A, Dearden S, Speake G, McCormack R. EGFR mutation testing in lung cancer: a review of available methods and their use for analysis of tumour tissue and cytology samples. Journal of Clinical Pathology. 2013;66(2):79-89
7. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom 2020. Tilgjengelig fra <https://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/lungekreft/ikke-kurativ-behandling/m%C3%A5lrettet-behandling/egfr-mutasjon>
8. Tagrisso (osimertinib). EMA [oppdatert juli 2020]. Tilgjengelig fra <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tagrisso>
9. Wu Y-L, Tsuboi M, He J, John T, Grohe C, Majem M, et al. Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. 2020.
10. Specialist Pharmacy Service, NHS. [oppdatert 22. april 2020; lest 28. september 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/osimertinib/>
11. Osimertinib for EGFR-positive non-small cell lung cancer – adjuvant. Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2020. Health Technology Briefing NIHRIO ID: 26787. Tilgjengelig fra <http://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/2020/09/26787-Osimertinib-for-NSCLC-AUG2020-v1.0-NON-CONF.pdf>

## 5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
06.11.2020	Laget metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

## 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](http://nyemetoder.no).

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

Metode ID2020_106 Osimertinib (Tagrisso) til adjuvant behandling etter komplett tumorreseksjon hos pasienter med EGFR-mutasjonspositiv ikke-småcellet lungekreft	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Kjenner til både medikamentet og at studier pågår
Er det klinisk behov for metoden?	Ja, det er dessverre en høy residivrate etter kirurgi for EGFR-positiv lungekreft, både med og uten adjuvant kjemoterapi, og bedre adjuvant behandling er en absolutt relevant metode å undersøke nærmere.
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Ingen
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Ja, dersom medikamentet viser seg overlegent eksisterende behandling så bør det prioriteres for metodevurdering.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Bør avvente fase-III-resultat
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Nei
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	

### Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Øystein Fløtten	Seksjonsoverlege	Lungeavdelinga, Haukeland universitetssjukehus

### Samlet vurdering/prioritering (fylles ut av RHF-kordinator)

Fagmiljøene har i etterkant meldt inn at det foreligger en fase-III studie med lovende resultat. Nasjonal metodevurdering er ønskelig
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

## 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](http://nyemetoder.no).

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

<b>Metode ID2020_xxx: tittel Metodevarsel LM102_2020 Osimertinib (Tagrisso) til adjuvant behandling etter komplett tumorreseksjon hos pasienter med EGFR-mutasjonspositiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC)</b>	
<b>Spørsmål</b>	<b>Faglige innspill</b>
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Osimertinib er kjent som den mest effektive behandlingen av EGFR-positiv lungekreft. Den er på grunn av pris/QALY ikke godkjent i rutinebehandling, men har vært utprøvd i relativ betydelig grad i studier.
Er det klinisk behov for metoden?	Definitivt, det er ut fra litteratur den klart mest effektive behandlingen for EGFR-positiv lungekreft i adjuvant setting.
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Ikke vært prøvd ved aktuelle problemstilling, men pasienter ved sykehuset har fått medikamentet gjennom studier. Adjuvant behandling etter operasjon er rutinebehandling i dag, men da med tradisjonelle cytostatika. Effekten av dette er særdeles begrenset (kun få prosent økt 5-års overlevelse)
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Ja
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Ja
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Jeg kjenner ikke til aktuelle konkurrerende medikamenter for denne indikasjonen, men det er et aktivt forskningsfelt, med mange andre EGFR-hemmere som kunne vært tenkt brukt.
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	
Generell tilbakemelding fra kliniker	Dette er en meget ønsket behandling

### Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Kristina Vensloviene	Konst. Seksjonsoverlege, lungekreftseksjonen	Avd. Lungemedisin, St. Olavs hospital

### Samlet vurdering/prioritering (fylles ut av RHF-kordinator)

Hurtig metodevurdering anbefales
----------------------------------

## Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2020\_106

### 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 (10.11.2020)

#### 2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering

Hurtig metodevurdering

Forenklet metodevurdering

#### Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

Kommentar fra fagmiljø:

Metoden viser overbevisende resultater på tid til sykdomsforverring som, selv om totaloverlevelsestall ikke foreligger, må sies å være av stor verdi i seg selv. Trolig vil kost-nytteberegninger være vanskelige før lengre oppfølgingsdata foreligger.

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

Navn: Seniorrådgiver Borghild Svorken

E-post: [borghid.svorken@helsedir.no](mailto:borghid.svorken@helsedir.no)

Tlf.: 988 22 164

#### 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 15.5.2016      NEI

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

Ingen endring i finansieringsansvar, ny indikasjon

## Saksnummer 224-20 Oppsummering fra sekretariatet

### **ID2020\_107\_Roxadustat til behandling av anemi hos voksne med kronisk nyresvikt (Metodevarsel)**

#### **Kort om metoden fra Metodevarselet:**

- Nytt virkestoff. Foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos EMA og FDA.
- Roxadustat hindrer nedbrytning og øker aktiviteten av hypoksi-induserende faktor (HIF). Økt HIF-aktivitet fører til erythropoetinproduksjon som videre stimulerer produksjonen av røde blodceller og kan også føre til bedre jernopptak.
- MT-søker har opplyst til Legemiddelverket at de estimerer at ca. 4 800 pasienter kan være aktuelle for behandling per år med roxadustat.
- Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst åtte kontrollerte, fase III studier, hvorav resultater foreligger for tre av dem.
- Legemiddelverket foreslår en forenklet metodevurdering.

#### **Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen**

#### **Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg (innspillene vedlagt):**

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Midt Norge RHF:

**Faglig innspill:** Interessant behandlingsalternativ for pasienter med renal anemi. Fordel da det er peroral behandling og kan redusere behovet av jernbehandling hos pasienten. Trenger imidlertid gode langtidsdata. Trenger flere studier med langtidsdata med tanke på effekt jernmetabolisme, malignitet spesielt med tanke på påvirkningen av VEGF, kardiovaskulære effekter.

**Samlet vurdering/prioritering:** Forenklet metodevurdering anbefales

#### **Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):**

Retningslinjesekretariatet: Påvirker ingen nasjonale faglige retningslinjer.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene fra 01.12.2020. Nytt virkestoff, dagens behandling finansieres av RHF-ene.

## Metodevarsel

### 1. Status og oppsummering

#### Roxadustat til behandling av anemi hos voksne med kronisk nyresvikt

##### 1.1 Oppsummering

Metoden omfatter eit nytt virkestoff. Metoden har foreløpig ikkje marknadsføringsløyve (MT) i Noreg, EU eller i USA, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) og US Food and Drug Administration (FDA).

##### 1.2 Kort om metoden

ATC-kode: B03XA05  
Virkestoffnamn: Roxadustat  
Handelsnamn: NA  
Legemiddelform: Tablettar  
MT-søkar/innehavar:  
Astellas

##### 1.3 Metodetype

- Legemiddel  
 Anna: *diagnostikk/testar/medisinsk utstyr, prosedyre/organisatoriske tiltak*
- ##### 1.4 Tag (merkna)
- Vaksine  
 Genterapi  
 Medisinsk stråling  
 Companion diagnostics  
 Anna:

##### 1.5 Finansieringsansvar

- Spesialisthelsetenesta  
 Folketrygd: blåresept  
 Kommune  
 Anna:

##### 1.6 Fagområde

Blodsjukdommar  
Sjukdommar i nyrer, urinvegar og kjønnsorgan

##### 1.7 Bestillingsanbefaling

- Metodevurderingar**  
 Fullstendig metodevurdering  
 Hurtig metodevurdering (CUA)  
 Forenkla vurdering  
 Avvente bestilling  
 Inga metodevurdering

**Kommentar:**

*Endelig forslag til bestillingsanbefaling vil bli fremlagt før Bestillerforum*

##### 1.8 Relevante vurderingselement for en metodevurdering

- Klinisk effekt relativ til komparator  
 Sikkerheit relativ til komparator  
 Kostnader / Ressursbruk  
 Kostnadseffektivitet
- Juridiske konsekvensar  
 Ethiske vurderingar  
 Organisatoriske konsekvensar  
 Anna

**Kommentar:**

Folkehelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarsling. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metodar for norsk helseteneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Eit metodevarsel er ikkje ei vurdering av metoden. MedNytt er Folkehelseinstituttet sin publiseringsplattform for metodevarsel. Metodevarsel som skal bli vurderte på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetenesta blir publiserte på [nyemetoder.no](http://nyemetoder.no). For meir informasjon om identifikasjon av metodar, produksjon av metodevarsel og korleis desse blir brukt, sjå [Om MedNytt](http://OmMedNytt).

## 2. Skildring av metoden

### Skildring av sjukdom og pasientgrunnlag

Anemi vil seie at talet på raude blodceller er lågare enn normalt og er ein viktig følgesjukdom til kronisk nyresvikt (CKD). Hormonet erythropoietin blir danna i nyrene som respons på lågt oksygenivå i vevet, og stimulerer beinmargen til å produsere raude blodceller (1). Kronisk nyresvikt gir langsam, progredierande nedgang i nyrefunksjon, og nyreskaden kan føre til redusert produksjon av erythropoietin slik at ein utviklar anemi. Også jernmangel kan vere ein medverkande faktor. Kronisk nyresvikt blir delt inn i fem stadium etter aukande alvorsgrad. Førekomsten av kronisk nyresvikt blant vaksne er mellom 10 og 14 prosent i dei fleste land og høgare hos eldre (2-4). I ein amerikansk studie fann ein dobbelt så høg førekomst av anemi hos pasientar med kronisk nyresvikt som i den generelle befolkninga (15,4 mot 7,6 prosent). Førekomsten er aukande med stigande alvorsgrad av nyresvikt; frå 8 % hos personar med CKD grad 1 til mellom 50 og 87 % ved grad 5 (5). MT-søkar (Astellas) har opplyst til Legemiddelverket at dei estimerer at om lag 4 800 pasientar kan vere aktuelle for behandling årleg med roxadustat.

### Dagens behandling

Korreksjon av anemi ved kronisk nyresvikt kan avgrense progresjonen av den underliggende nyresjukdommen og mogeleg bidra til å redusere dødelegheit ved sjukdommen (6). Legemiddel som stimulerer produksjonen av raude blodceller (epoetin, darbepoetin alfa) og/eller tilskot av jern er anbefalt.

### Verknadsmekanisme

Roxadustat hindrar nedbrytinga og aukar aktiviteten av hypoksi-induserande faktor (HIF). Auka HIF-aktivitet fører til erythropoietinproduksjon som vidare stimulerer produksjonen av raude blodceller og kan også føre til betra jernopptak.

### Tidligare godkjent indikasjon

Ikkje aktuelt.

### Mulig indikasjon

Roxadustat til behandling av anemi hos vaksne med kronisk nyresvikt.

### Kommentar frå FHI ved Companion Diagnostics

- Metoden **vil medføre** bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis)  
 Metoden **vil ikkje medføre** bruk av ny diagnostisk metode (allereie etablert diagnostisk praksis)

Kommentar frå FHI:

### 3. Dokumentasjonsgrunnlag

#### 3.1 Relevante og sentrale kliniske studiar

Det føreligg klinisk dokumentasjon i form av minst 8 randomiserte, kontrollerte fase III-studiar.

Populasjon (n= tal på deltakarar)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovudutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultat
Vaksne, CKD grad 3-5, ikkje-dialyse (n=922)	Roxadustat	Placebo	Efficacy in achieving Hb correction and maintenance	<a href="#">NCT01750190</a> Study FGCL-4592-060 ANDES	Avslutta
Vaksne, CKD grad 3-5, ikkje-dialyse (n=594)	Roxadustat	Placebo	Hb response to treatment and Hb change from baseline	<a href="#">NCT01887600</a> 1517-CL-0608 <a href="#">EudraCT 2012-005180-27</a> ALPS	Avslutta
Vaksne, CKD grad 3-5, ikkje-dialyse (n=614)	Roxadustat	Darbepoetin alfa	Hb response to treatment	<a href="#">NCT02021318</a> 1517-CL-0610 <a href="#">EudraCT 2013-000951-42</a> DOLOMITES	Avslutta
Vaksne dialysepasientar (n=1043)	Roxadustat	Epoetin alfa	Hb change from baseline	<a href="#">NCT02052310</a> FGCL-4592-063 <a href="#">EudraCT 2013-002753-30</a> HIMALAYAS	Avslutta
Vaksne, stabile, dialysepasientar (n=741)	Roxadustat	Epoetin alfa	Hb change from baseline	<a href="#">NCT02273726</a> FGCL-4592-064 SIERRAS	Avslutta
Vaksne, endestadium CKD, stabile, dialysepasientar (n=838)	Roxadustat	Epoetin alfa Darbepoetin alfa	Hb change from baseline	<a href="#">NCT02278341</a> 1517-CL-0613 <a href="#">EudraCT 2013-001497-16</a> PYRENEES	Avslutta, resultat føreligg
Vaksne, CKD grad 3-5, ikkje-dialyse (n=2781)	Roxadustat	Placebo	Hb change from baseline	NCT02174627 D5740C00001 <a href="#">EudraCT 2014-000770-19</a> OLYMPUS	Avslutta, resultat føreligg
Vaksne dialysepasientar (n=2133)	Roxadustat	Epoetin alfa	Hb change from baseline	NCT02174731 D5740C00002 <a href="#">EudraCT 2014-000780-40</a> ROCKIES	Avslutta, resultat føreligg

#### 3.2 Metodevurderingar og -varsel

<b>Metodevurdering</b> - nasjonalt/lokalt -	- Ingen relevante identifisert.
<b>Metodevurdering / systematiske oversikter</b> - internasjonalt -	- Det finst minst ei relevant systematisk oversikt og minst ei relevant internasjonalt pågåande metodevurdering (7, 8).
<b>Metodevarsel</b>	- Det finst minst eit relevant internasjonalt metodevarsel (9).

## 4. Referansar

1. Helsedirektoratet. Anemi ved kronisk sykdom. [oppdatert 09.06.2020]. Tilgjengeleg frå: <https://nhi.no/sykdommer/blod/anemier/anemi-ved-kronisk-sykdom/>
2. Coresh J, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. JAMA : the journal of the American Medical Association 2007; 298(17): 2038-47.
3. Hallan SI, et al. International comparison of the relationship of chronic kidney disease prevalence and ESRD risk. J Am Soc Nephrol 2006; 17(8): 2275-84.
4. Zhang L, et al. Prevalence and factors associated with CKD: a population study from Beijing. Am J Kidney Dis 2008; 51(3): 373-84.
5. Stauffer M, et al. Prevalence of Anemia in Chronic Kidney Disease in the United States. PLoS One 2014; 9(1): e84943.
6. Norsk elektronisk legehåndbok. Nyresykdom, kronisk. [oppdatert 28.09.2020]. Tilgjengeleg frå: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/nyrer-og-urinveier/tilstander-og-sykdommer/nyresykdommer/nyresykdom-kronisk/>
7. Jia L, Dong X, Yang J, Jia R, Zhang H. [Effectiveness of hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor roxadustat on renal anemia in non-dialysis-dependent chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis](#). Ann Transl Med. 2019;7(23):720.
8. Roxadustat for treating anaemia in people with chronic kidney disease (ID1483) [nettdokument]. London: National Institute for Health and Care Excellence Proposed (GID-TA10610). [oppdatert 15. juli 2020; lest 29. september 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/proposed/gid-ta10610/documents>
9. Roxadustat: Evrenzo · Anaemia in chronic kidney disease; dialysed and non-dialysed patients - first-line [nettdokument]. Specialist Pharmacy Service, NHS. [oppdatert 29. juli 2020]. <https://www.sps.nhs.uk/medicines/roxadustat/>

## 5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringar gjort i dokument
06.11.2020	Laga metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endra dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endra status for metoden

## 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](http://nyemetoder.no).

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

Metode ID2020_107: Roxadustat 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)?	Deltatt i fase II utprøving av et annet HIF-prolyl hydroxylase inhibitor på hemodialyse pasienter 2013-15.
Er det klinisk behov for metoden?	Absolutt behov for et per oralt preparat i renal anemi behandling
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Kun brukt i studiesammenheng og da var det ingen problemer
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Kan være et viktig alternativ til ESA behandling ved renal anemi. Kan redusere behovet av jerntilførsel hos pasienter. Tablett fordel fremfor injeksjons behandling, spesielt hos pasienter medrenal anemi som ikke er i hemodialyse
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Trenger flere studier med langtidsdata med tanke på effekt jernmetabolisme, malignitet spes med tanke på påvirkningen av VEGF, kardiovaskulære effekter.
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Usikker på skjebnen til Daprodustat og Vadadustat. Mulig flere preparat på markedet
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Gode langtidsdata fra kontrollerte, randomiserte studier på pas med renal anemi som er idalyse og de som enda ikke har behov for dialyse
Generell tilbakemelding fra kliniker	Interessant behandlingsalternativ for pasienter med renal anemi. Fordel da det er peroral behandling og kan redusere behovet av jernbehandling hos pasienten. Trenger imidlertid gode langtidsdata.

**Avsender av faglig innspill:**

Navn	Stilling	Arbeidssted
27.11.20 Cecilia Montgomery Øien	Overlege Konst Avdelingssjef	Nyremedisinsk avdeling

**Samlet vurdering/prioritering (fylles ut av RHF-kordinator)**

Forenklet metodevurdering anbefales

## Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2020\_107

### 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 1.12.2020      NEI

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

Nytt virkestoff, dagens behandling finansieres av RHF-ene

Nytt virkestoff, dagens behandling finansieres av RHF-ene

## Saksnummer 225-20 Oppsummering fra sekretariatet

### **ID2020\_108\_Pralsetinib (Gavreto) til behandling av RET-positiv, ikke-småcellet lungekreft etter kjemoterapi (Metodevarsel)**

#### **Kort om metoden fra Metodevarselet:**

- Nytt virkestoff. Foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos EMA. Metoden har hatt MT i USA siden september 2020.
- Per dags dato har ingen RET-rettet terapier blitt godkjent for behandling av pasienter med RET-drevne solide svulster.
- Pralsetinib er en tyrosin kinasehemmer, et stoff som kontrollerer RET-kinase-enzymet og forhindrer vekst av kreftceller.
- Metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis). Se eget metodevarsel fra FHI og oppdrag vedrørende companion diagnostics ved RET+ ikke-småcellet lungekreft (ID2020\_093)
- Pågår to studier – en randomisert, åpen fase III studie og en ikke-randomisert fase I/II studie uten kontrollarm. Begge estimert avsluttet i desember 2024.
- Legemiddelverket foreslår en hurtig metodevurdering.

#### **Innspill fra Leverandør (innspillet vedlagt):**

- Roche mener man bør vurdere et forenklet løp (løp D).
- Alternativt kan man vurdere en midlertidig innføring i påvente av randomiserte fase III data med harde endepunkter.
- Nåværende dokumentasjonspakke baserer seg hovedsakelig på data fra ARROW-studien (NCT03037385) som er en fase I/II studie. Det vil være utfordrende å gjøre en kost nytt analyse basert på foreløpig tilgjengelige data uten harde endepunkter. Den pågående AcceleRET fase III studien vil bidra med randomiserte data for pasienter som er tidligere ubehandlet for avansert sykdom, men denne dokumentasjonspakken vil ta tid å fremskaffe, og det er svært uheldig dersom en tilgang skal avvente at disse data blir tilgjengelig for pasienter som har progrediert på platinum.

#### **Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen**

#### **Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg (innspillene vedlagt):**

##### Helse Vest RHF:

**Faglig innspill:** Det er absolutt klinisk behov for metoden, pasientgruppen har et udekket behov per i dag. RET-fusjonspositive pasienter antas å bli ytterligere en liten subgruppe av NSCLC-pasienter som vil ha bedre nytte av målrettet behandling, heller enn immun- eller kjemoterapi. Behovet for rutinemessig testing av RET-fusjon er per i dag generelt underdekket. Vær oppmerksom på at man må skille mellom såkalt punktmutasjon og fusjoner (som er relevant her).

**Samlet vurdering/prioritering:** Anbefaler å avvente metodevurdering til bedre dokumentasjon foreligger.

# NYE METODER

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen

**Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):**

Retningslinjesekretariatet: Påvirker nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom (10.11.2020). Ser behov for en hurtig metodevurdering.

Ang diagnostikk: RET-analyser inngår i NGS-diagnostikk som nå rulles ut i stor skala for NSCLC nasjonalt. Det er dermed ikke riktig at metoden vil medføre ny diagnostisk metode.

Pralsetinib blir trolig snart godkjent av EMA, og dette er utfra foreliggende data et svært effektivt medikament. Små populasjoner er undersøkt foreløpig, men det er slik det vil være for denne type medikamenter. Tittelen "...etter kjemoterapi", kan endres til "...etter immunterapi med eller uten kjemoterapi".

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 01.12.2020

## Metodevarsel

### 1. Status og oppsummering

Pralsetinib til behandling av RET+, ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) etter kjemoterapi

#### 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). Metoden har MT i USA siden september 2020 [1].

#### 1.2 Kort om metoden

ATC-kode: L01XE

Virkestoffnavn: pralsetinib

Handelsnavn: NA

Legemiddelform: kapsler

MT-søker/innehaver:  
Blueprint Medicines  
Corporation [1]

#### 1.3 Metodetype

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

#### 1.4 Tag (merknad)

Vaksine  
 Genterapi  
 Medisinsk stråling  
 Companion diagnostics  
 Annet:

#### 1.5 Finansieringsansvar

Spesialisthelsetjenesten  
 Folketrygd: blåresept  
 Kommune  
 Annet:

#### 1.6 Fagområde

Kreftsykdommer; Lungekreft

#### 1.7 Bestillingsanbefaling

##### Metodevurderinger

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

Kommentar:

#### 1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

Kommentar:

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

## 2. Beskrivelse av metoden

### Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Lungekreft er den nest hyppigste kreftformen hos menn og den tredje hyppigste kreftformen hos kvinner i Norge, og utgjør rundt 9 % av alle nye tilfeller av kreft [2]. Lungekreft deles inn i småcellet (SCLC) og ikke-småcellet lungekreft (NSCLC), hvor NSCLC kan tilskrives 80-85 % av tilfellene [3]. I 2018 ble det diagnostisert 3351 nye lungekrefttilfeller i Norge [4]. Samme år døde 2236 pasienter av denne sykdommen [4]. Fem års relativ overlevelse er 26 prosent for kvinner og 19 prosent for menn [4]. Forskning viser en tydelig årsakssammenheng mellom røyking og utvikling av lungekreft [5].

Om lag 70 % av alle pasienter med NSCLC blir diagnostisert i et sykdomsstadium der kurativ behandling ikke er mulig, enten pga. stadium IV (40 %) eller i tidligere stadier med negative prognostiske faktorer (30%) [3]. Det rapporteres at om lag 1-2 % av pasienter med NSCLC har fått påvist RET-enderinger [6].

### Dagens behandling

Per dags dato har ingen RET-rettet terapier blitt godkjent for behandling av pasienter med RET-drevne solide svulster.

Det foreligger nasjonale behandlingsretningslinjer for lungekreft oppdatert i 2020 [3]. Strålebehandling og/eller medikamentell behandling (immunterapi, målrettet behandling eller konvensjonell kjemoterapi) er aktuelt for de fleste med ikke-kurerbar sykdom [3]. Dagens behandling er avhengig av prognose, livskvalitet, allmenntilstand, komorbiditet, alder og pasientens ønsker.

### Virkningsmekanisme

Pralsetinib er en tyrosin kinasehemmer, et stoff som kontrollerer RET-kinase-enzymet og forhindrer vekst av kreftceller.

### Tidligere godkjent indikasjon

Ikke aktuelt.

### Mulig indikasjon

Behandling av RET+, ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) etter kjemoterapi (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)

Kommentar fra FHI:

Se eget metodevarsel fra FHI ang. companion diagnostics ved RET+ NSCLC ([ID2020\\_093](#)).

### 3. Dokumentasjonsgrunnlag

#### 3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av kliniske studier (en randomisert, åpen, fase-III studie, og en ikke-randomisert, fase-I/II studie uten kontrollarm).

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne (≥18 år) med RET+ NSCLC, skjoldbruskkjertelkreft eller solide svulster (estimert N = 647).	Fase-I: 30-600 mg pralsetinib daglig  Fase-II: 400 mg pralsetinib daglig	Ingen	<u>Primære:</u> Fase-I: bestemmelse av maksimal tolerert dose (MTD) og anbefalt fase-II dose (RP2D) av pralsetinib, og sikkerhet Fase-II: respons og sikkerhet  <u>Sekundære:</u> Fase-I: respons, ++ Fase-II: varighet av respons, progresjonsfri overlevelse (PFS), totaloverlevelse (OS), ++	<a href="#">NCT03037385</a>  ARROW-studie.  Ikke-randomisert, fase-I/II studie uten kontrollarm.	Ingen resultater foreligger.  Rekrutering pågår.  Estimert til å være avsluttet i februar 2024.
Voksne (≥18 år) med lokalavansert/metastatisk, RET+ NSCLC, ikke tidligere behandlet med systemisk behandling for metastatisk sykdom (estimert N = 250).	Pralsetinib	1 av 6 platinumdublett kjemoterapiregimer +/- pembrolizumab	<u>Primært:</u> PFS  <u>Sekundære:</u> respons, OS, sikkerhet, endring i ECOG-status, livskvalitet, ++	<a href="#">NCT04222972</a>  AcceleRET-studie.  Randomisert, kontrollert, åpen, fase-III studie.	Ingen resultater foreligger.  Rekrutering pågår.  Estimert til å være avsluttet i desember 2024.

#### 3.2 Metodevurderinger og -varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Andre behandlingsmetoder og diagnostiske tester som omfatter samme indikasjon er foreslått til nasjonal metodevurdering (for status se Nye metoder <a href="#">ID2020_093</a> og <a href="#">ID2020_076</a> ).
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Ingen relevante identifisert.
Metodevarsel	- Det foreligger minst ett relevant metodevarsel [1].

## 4. Referanser

- [1] Pralsetinib. Specialist Pharmacy Service. [oppdatert 2 november 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/pralsetinib/>
- [2] Cancer in Norway 2018. Kreftregisteret. [oppdatert 24 oktober 2019]. Tilgjengelig fra: <https://www.kreftregisteret.no/Generelt/Rapporter/Cancer-in-Norway/cancer-in-norway-2018/>
- [3] Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom. Helsedirektoratet. [oppdatert 28 september 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/lungekreft-mesoteliom-og-thymom-handlingsprogram>
- [4] Lungekreft. Kreftregisteret. [oppdatert 3 mars 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.kreftregisteret.no/Temasider/kreftformer/Lungekreft/>
- [5] Lungekreft. Kreftforeningen. [oppdatert 28 september 2020]. Tilgjengelig fra: [https://kreftforeningen.no/om-kreft/kreftformer/lungekreft/?gclid=EAlaIqObChMl6b36y9md7AIVcSB7Ch0Aaw8iEAYASAAEqL5afD\\_BwE](https://kreftforeningen.no/om-kreft/kreftformer/lungekreft/?gclid=EAlaIqObChMl6b36y9md7AIVcSB7Ch0Aaw8iEAYASAAEqL5afD_BwE)
- [6] Ackermann CJ, et al. Targeted Therapy For RET-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer: Clinical Development And Future Directions. *Onco Targets Ther.* 2019;12:7857-7864.

## 5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
06.11.2020	Laget metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

**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](mailto: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):**

<b>1.Hvilken metode gjelder innspillet?</b>	
Metodens ID nummer*:	ID2020_108
Metodens tittel:	Pralsetinib (Gavreto)til behandling av RET-positiv, ikke-småcellet lungekreft etter kjemoterapi

\*ID-nummer finner du på metodesiden på nyemetoder.no og har formen ID2020\_XXX

<b>2. Opplysninger om den som gir innspill</b>	
Navn	Anne Bee Hegge
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Roche Norge AS
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	Anne_bee.hegge@roche.com

<b>3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)</b>
<p>Innspill til behandlingsløp:</p> <p>Roche mener man bør vurdere et forenklet løp (løp D) for pralsetinib for RET positive pasienter etter progresjon på platinum kjemoterapi for RET positive lungekreftpasienter. Alternativt kan man vurderer en midlertidig innføring i påvente av randomiserte fase III data med harde endepunkter. Vi begrunner vårt innspill på følgende punkter:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nåværende dokumentasjonspakke baserer seg hovedsakelig på data fra ARROW-studien (NCT03037385) som er en fase I/II studie. Det vil være utfordrende å gjøre en kost nytte analyse basert på foreløpig tilgjengelige data uten harde endepunkter. Den pågående AcceleRET fase III studien vil bidra med randomiserte data for pasienter som</li> </ul>

er tidligere ubehandlet for avansert sykdom, men denne dokumentasjonspakken vil ta tid å fremskaffe, og det er svært uheldig dersom en tilgang skal avvente at disse data blir tilgjengelig for pasienter som har progrediert på platinum.

- I det offentlige helsevesenet er NGS testing innført på de fleste større sykehus for lungekreft med spredning og denne testingen utgjør dermed en del av standard diagnostikk NSCLC pasienter. Typiske NGS paneler har inkludert RET. RET pasienter vil dermed uten innføring av nye diagnostikk dukke opp i et lite antall i vanlig kliniske praksis. Ytterligere vil vi understreke at det nasjonale initiativet IMPRESS vil ytterligere stimulere til at RET pasienter blir identifisert. Det vil være en uheldig situasjon dersom RET pasienter blir identifisert i IMPRESS men i praksis ikke har tilbud dersom de har lungekreft fordi IMPRESS ikke skal tilby behandling som har godkjente indikasjoner. Lungekreftpasienter med RET vil så fall havne i en uheldig situasjon.
- RET pasienter med progresjon på platinum og/eller immunterapi i 1L vil være i en vanskelig situasjon. Antallet pasienter er lavt med et estimat på en 4-15 pasienter per år i 2L dersom høy testrate. Det synes hensiktsmessig å vurdere å innføre en godkjent RET hemmer basert på tilgjengelig dokumentasjon relativt til dagens situasjon der evt. andre ikke godkjent tyrosinkinasehemmer evt. kan være aktuelle.

**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 er relevant å måle/vurdere. PICO er viktig for planlegging og gjennomføring av en metodevurdering.

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

Er metoden i bruk utenom kliniske studier i dag:  
 Nei, men i teorien mulig å få tak i gjennom compassionate use.  
 Fra hvilket tidspunkt har den vært i bruk: Ukjent  
 Hvor er eventuelt metoden i bruk: Ukjent

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

Beskriv kortfattet:  
 Ikke småcellet lungekreft (NSCLC) med spredning der pasienten har fått påvist en RET fusion eller mutasjon i tumorvev.  
 Pralsetinib er en oral tyrosinkinasehemmer av wild type RET and oncogenic RET fusjoner og mutasjoner.  
 Ingen standard behandling spesifikt for RET positive pasienter er per i dag beskrevet i nasjonalt handlingsprogram. Selektive RET hemmer har vist økte responsrater og tolererbart sikkerhetsprofil relativt til hva som er sett i retrospektive studier for mindre selektive og ikke godkjent multi kinasehemmer med effekt mot RET (Gautschi et al. J Clin Oncol 2017; 35:1403-1410).

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

Beskriv kortfattet: Erfaring fra andre land tilsier at immunterapi med eller uten kjemo; multi kinase hemmere (TKIs) og kjemoterapi er aktuell behandling for RET positive pasienter. Tyrosinkinasehemmer slik som Alecensa, cabozantinib og sunitinib er eksempel på off label behandling som kan være aktuell med noe forventet effekt.

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

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

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

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

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

Har legemiddelet MT for indikasjonen som omfattes av metoden? Angi i så fall tidspunkt eller ventet tidspunkt for MT: 2021

**10. Andre kommentarer**

RET pasienter vil kunne bli identifisert via mange typer tester: NGS (next –generation seq.); reverse transcriptase polymerase chain reaction, fluorescence in situ hybridization som eksempel. NGS panel som inkl RET er allerede innført på store norske sykehus, se også punkt 3 for ytterligere 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:

Roche har inngått partnerskap med BluePrint som er søker av MT.

## 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](http://nyemetoder.no).

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

Metode ID2020_108 Pralsetinib (Gavreto) til behandling av RET+, ikke-småcellet lungekreft etter kjemoterapi	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Jeg kjenner til medikamentet, og vi håper selv å kunne delta i 1.linjestudien på dette medikamentet. RET-fusjonspositive pasienter antas å bli ytterligere en liten subgruppe av NSCLC-pasienter som vil ha bedre nytte av målrettet behandling, heller enn immun- eller kjemoterapi.
Er det klinisk behov for metoden?	Absolutt, pasientgruppen har et udekket behov per i dag.
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Ingen
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Ja, gitt superiority over standard regime så bør det prioriteres
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Ikke per i dag.
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Jeg kjenner ikke alternativer i dag.
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Behovet for rutinemessig testing av RET-fusjon er per i dag generelt underdekket. Vær oppmerksom på at man må skille mellom såkalt punktmutasjon og fusjoner (som er relevant her)

### Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Øystein Fløtten	Seksjonsoverlege	Lungeavdelinga, Haukeland universitetssjukehus

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

Anbefaler å avvente metodevurdering til bedre dokumentasjon foreligger.

## Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2020\_108

### 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 (10.11.2020)

**2. Helsedirektoratet ser**

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering

Hurtig metodevurdering

Forenklet metodevurdering

**Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:**

Ang diagnostikk: RET-analyser inngår i NGS-diagnostikk som nå rulles ut i stor skala for NSCLC nasjonalt. Det er dermed ikke riktig at metoden vil medføre ny diagnostisk metode. Pralsetinib blir trolig snart godkjent av EMA, og dette er utfra foreliggende data et svært effektivt medikament. Små populasjoner er undersøkt foreløpig, men det er slik det vil være for denne type medikamenter. Tittelen "...etter kjemoterapi", kan endres til "...etter immunterapi med eller uten kjemoterapi".

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

Navn: Seniorrådgiver Borghild Svorken  
E-post: [borghild.svorken@helsedir.no](mailto:borghild.svorken@helsedir.no)  
Tlf.: 988 22 164

**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:**

## Saksnummer 226-20 Oppsummering fra sekretariatet

### **ID2020\_109\_ Bevacizumab til behandling av voksne pasienter med neovaskulær makuladegenerasjon assosiert med aldring og diabetes (Metodevarsel)**

#### **Kort om metoden fra Metodevarselet:**

- Ny indikasjon for et kjent virkestoff. Foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos EMA.
- Bevacizumab er et monoklonalt antistoff mot vaskulær endotelial vekstfaktor (VEGF). Antistoffet nøytraliserer aktiviteten til VEGF. Dette reduserer angiogenese (nydannelse av blodkar) og eksudasjon.
- Foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst to RCT - hvorav en er avsluttet og en forventet avsluttet i juli 2021. Ingen resultater publisert fra studiene ennå.
- Legemiddelverket foreslår en forenklet metodevurdering.

#### **Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen**

#### **Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg (innspillene vedlagt):**

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

#### **Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):**

Retningslinjesekretariatet: Påvirker ingen nasjonale faglige retningslinjer. Ser behov for en forenklet metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Metoden har vært i bruk off-label. Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 01.05.2017.

## Metodevarsel

### 1. Status og oppsummering

Bevacizumab til behandling av voksne pasienter med neovaskulær makuladegenerasjon assosiert med aldring og diabetes.

#### 1.1 Oppsummering

Metoden omfatter en ny indikasjon (ny markedsføringsstillatelse) for et kjent virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) (1, 2)

#### 1.2 Kort om metoden

ATC-kode: L01XC07  
(Monoclonal antibodies)

Virkestoffnavn:  
Becavizumab

Handelsnavn: NA

Legemiddelform:  
Administreres intravitrealt  
(2)

MT-søker/innehaver: NA

#### 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

Øyesykdommer

#### 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  
 Etiske vurderinger  
 Organisatoriske konsekvenser  
 Annet

Kommentar:

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

## 2. Beskrivelse av metoden

### Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Aldersrelatert makuladegenerasjon (AMD) er en av de viktigste årsakene til synsnedsettelse hos eldre. Det finnes to typer AMD, der våt AMD (også kalt neovaskulær eller eksudativ AMD) er den mest sjeldne formen. Våt AMD kjennetegnes av at det skjer nydannelse av blodkar i øyets hinner, blant annet i netthinnen. Vaskulær endotelial vekstfaktor A (VEGF A) spiller en sentral rolle i utviklingen av disse blodkarene.

Forekomst av AMD øker med økende alder. Symptomene på våt AMD er gradvis og smertefri utvikling av synstap. Ofte forvrenses synsfeltet, det blir vanskelig å lese og skarpsynet forsvinner. Det perifere synsfeltet påvirkes ikke av sykdommen. Våt AMD kan innebære risiko for raskt synstap, og når det ene øyet er rammet er risikoen i tillegg høy for at det andre øyet påvirkes (3-5).

I en metodevurdering gjennomført av Legemiddelverket i 2020 ble det estimert at om lag 20.000 pasienter mottar anti-VEGF injeksjoner til behandling av våt AMD årlig (6).

Diabetes retinopati er en hyppig årsak til ervervet synstap i Norge. Etter 20 år med diagnosen diabetes mellitus (DM) har 60 % av pasientene med DM type 2, og nesten alle med DM type 1, utviklet retinopati. Diabetes makulaødem kan være en del av sykdommen, og dette innebærer økt lekkasje fra blodkar (7).

### Dagens behandling

Det foreligger ikke nasjonal faglig retningslinje til behandling av våt AMD. Førstevalg ved behandling av våt AMD er injeksjon med VEGF-hemmer som sprøytes inn i glasslegemet i øyet. I noen tilfeller brukes også fotodynamisk terapi (PDT) og laserbehandling. VEGF-hemmere til øyeinjeksjon som er i bruk i norsk klinisk praksis i dag inkluderer bevacizumab (under andre handelsnavn), aflibercept og ranibizumab (3, 4).

Ved proliferativ diabetesretinopati og diabetes makulaødem er laserbehandling og VEGF-hemmere aktuelle behandlingsalternativer (7).

<b>Virkningsmekanisme</b>	Bevacizumab er et monoklonalt antistoff mot vaskulær endotelial vekstfaktor (VEGF). Antistoffet nøytraliserer aktiviteten til VEGF. Dette reduserer angiogenese (nydannelse av blodkar) og eksudasjon (8).
<b>Tidligere godkjent indikasjon</b>	NA
<b>Mulig indikasjon</b>	Behandling av voksne pasienter med neovaskulær makuladegenerasjon assosiert med aldring og diabetes (1).
<b>Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics</b>	<input type="checkbox"/> Metoden <b>vil medføre</b> bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis) <input checked="" type="checkbox"/> Metoden <b>vil ikke medføre</b> bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis)  Kommentar fra FHI:

### 3. Dokumentasjonsgrunnlag

#### 3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst to randomiserte dobbeltblindede kliniske studier:

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
(n = 61). Pasienter 50 år eller eldre med aktiv primær eller tilbakevendende subfoveal koroidal neovaskularisering sekundært til AMD i studieøyet, med BCVA 20/40 til 20/320.	Bevacizumab 1,25 mg som intravitreal injeksjon.	Ranibizumab 0,5 mg som intravitreal injeksjon	Andel pasienter med forbedring i 15 bokstaver eller mer i BCVA-score fra baseline til 11 måneder.	<a href="#">NCT03844074</a> , fase 3	Avsluttet 13.08.2020
(Estimert n = 227). Pasienter 50 år eller eldre med aktiv primær eller tilbakevendende subfoveal koroidal neovaskularisering sekundært til AMD i studieøyet, med BCVA 20/50 til 20/320.	Bevacizumab 1,25 mg som intravitreal injeksjon.	Ranibizumab 0,5 mg som intravitreal injeksjon	Andel pasienter med forbedring i 15 bokstaver eller mer i BCVA-score fra baseline til 11 måneder.	<a href="#">NCT03834753</a> , fase 3	Avslutningsmåned og -år: juli 2021

Forkortelser: AMD: aldersrelatert makuladegenerasjon; BCVA: best corrected visual acuity.

#### 3.2 Metodevurderinger og -varsel

<b>Metodevurdering</b> - <i>nasjonalt/lokalt</i> -	- Legemiddelet, men med en annen indikasjon er foreslått til nasjonal vurdering (for status se NyeMetoder <a href="#">ID2015_019</a> , <a href="#">ID2018_107</a> ). - Andre legemidler som omfatter samme indikasjon er foreslått til nasjonal metodevurdering (for status se Nye metoder <a href="#">ID2020_001</a> , <a href="#">ID2019_088</a> )
<b>Metodevurdering / systematiske oversikt</b> - <i>internasjonalt</i> -	- Det foreligger minst to relevante internasjonale metodevurderinger eller systematiske oversikter (9, 10).
<b>Metodevarsel</b>	- Det foreligger minst ett relevant metodevarsel (2).

## 4. Referanser

1. Committee for medicinal products for human use (CHMP) - Agenda for the meeting on 14-17 September 2020, European Medicines Agency [oppdatert 14.09.2020]. Tilgjengelig fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-14-17-september-2020-meeting\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-14-17-september-2020-meeting_en.pdf).
2. Bevacizumab: bevacizumab biosimilar (ONS-5010) · Wet age-related macular degeneration (AMD) - ophthalmic formulation [nettdokument]. Specialist Pharmacy Service, NHS. [oppdatert 28. september 2020; lest 30. september 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/bevacizumab/>.
3. Aldersrelatert makuladegenerasjon (AMD) og subretinale koroidale karnydannelser (CNV), Norsk legemiddelhandbok [oppdatert 22.12.2015]. Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelhandboka.no/legacy/chapter/T7.7.8.1>.
4. Aldersrelatert makuladegenerasjon, Norsk Elektronisk Legehåndbok (NEL) [oppdatert 14.04.2020]. Tilgjengelig fra: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/oye/tilstander-og-sykdommer/netthinnen-retina/makuladegenerasjon/#terapi>.
5. Makuladegenerasjon, Helsebiblioteket [oppdatert 07.09.2020] Tilgjengelig fra: <https://www.helsebiblioteket.no/pasientinformasjon/oye/makuladegenerasjon>.
6. Brolicizumab (Beovu) til behandling av neovaskulær aldersrelatert makuladegenerasjon (AMD), "våt AMD", hos voksne, Statens Legemiddelverk [31.08.2020]. Tilgjengelig fra: [https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2019\\_088\\_Brolicizumab\\_Beovu\\_AMD\\_metodevurdering\\_kun%20offentlig%20versjon.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2019_088_Brolicizumab_Beovu_AMD_metodevurdering_kun%20offentlig%20versjon.pdf).
7. Diabetes retinopati, Nasjonal kvalitetshåndbok for oftalmologi [oppdatert 2017]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/oftalmologi/retina/diabetes-retinopati>.
8. Bevacizumab, Legemiddelhandboka [oppdatert 05.09.2017]. Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelhandboka.no/legacy/chapter/L2.3.2.2>.
9. Li E, Donati S, Lindsley KB, Krzystolik MG, Virgili G. Treatment regimens for administration of anti-vascular endothelial growth factor agents for neovascular age-related macular degeneration. Cochrane Database Syst Rev. 2020;5(5):CD012208. Tilgjengelig fra: <https://www.epistemonikos.org/en/documents/a05457c4502ea533c75281632b3d4d66302d4f3c>.
10. Plyukhova AA, Budzinskaya MV, Starostin KM, Rejdak R, Bucolo C, Reibaldi M, Toro MD. Comparative Safety of Bevacizumab, Ranibizumab, and Aflibercept for Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration (AMD): A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Direct Comparative Studies. J Clin Med. 2020;9(5):1522. Tilgjengelig fra: <https://www.epistemonikos.org/en/documents/5578217d5345f0992e25c419168bc670f1a4c452>.

## 5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
06.11.2020	Laget metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

## Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2020\_109

### Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Ingen

**2. Helsedirektoratet ser**

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering

Hurtig metodevurdering

Forenklet metodevurdering

**Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:**

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

Navn:  
E-post:  
Tlf.:

**4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):**

### Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA , siden 1.5.2017      NEI

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

Metoden har vært i bruk off-label

## Saksnummer 227-20 Oppsummering fra sekretariatet

### **ID2020\_110\_Azacitidin til behandling av voksne pasienter med akutt myelogen leukemi (AML) (metodevarsel)**

#### **Kort om metoden fra metodevarslet:**

- Ny indikasjon, ny formulering med tablett (tidligere kun pulver til injeksjonsvæske) og ny styrke (300 mg) av et eksisterende virkestoff
- Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er til vurdering hos EMA. Metoden har MT i USA
- Tilkjent orphan drug designation
- Mulig indikasjon: «behandling av voksne pasienter med AML som oppnår komplett respons etter induksjonsbehandling, med eller uten konsolideringsbehandling, og som ikke har gjennomgått stamcelletransplantasjon.»
- Det ventes at resultater fra en randomisert, dobbelt blind fase III-studie mot placebo, som har totaloverlevelse (OS) som primært utfallsmål, skal foreligge i desember 2021.
- Legemiddelverket foreslår en hurtig metodevurdering.

#### **Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen**

#### **Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg (innspillene vedlagt):**

##### Helse Vest RHF:

Ingen innspill.

##### Helse Nord RHF:

Ingen innspill.

##### Helse Sør-Øst RHF:

Ingen innspill.

##### Helse Midt Norge RHF:

**Faglig innspill:** Vi kjenner godt intravenøst (i.v) azacytidin.

-Det er et måtelig klinisk behov for metoden. Erfaring med at dette er at det er et meget måtelig effektivt middel på indikasjonen AML. Det trengs randomiserte data både for å gjennomføre en metodevurdering og før det er aktuelt å prioritere metoden for metodevurdering.

-Legemiddelet må tilbys til akseptabel pris slik at legemidlet blir kostnadseffektivt.

-Annet alternativ/relevant behandling: Kombinasjonen venetoklaks + azacytidin blir interessant.

-Generisk i.v. azacytidin bør kunne fortsette som alternativ, selv om oralt ville være mer praktisk for pasientene.

**Samlet vurdering prioritering:** Hurtig metodevurdering anbefales dersom det fins tilstrekkelig data.

#### **Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):**

Retningslinjesekretariatet: Kan påvirke Nasjonalt handlingsprogram for maligne blodsykdommer som sist ble oppdatert i 2019. Ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret hos RHF-ene siden 01.05.2017. Ny indikasjon og formulering endrer ikke finansieringsansvar, men vurderes for h-resept.

## Metodevarsel

### 1. Status og oppsummering

#### Azacitidin til behandling av voksne pasienter med akutt myelogen leukemi (AML)

##### 1.1 Oppsummering

Metoden er både ny indikasjon, ny formulering og ny styrke av et eksisterende virkestoff (1). Metoden har MT i USA. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (1, 2).

##### 1.2 Kort om metoden

ATC-kode:  
L01B C07  
Virkestoffnavn:  
Azacitidin  
Handelsnavn: NA  
Legemiddelform:  
Peroral  
MT-søker/innehaver:  
BMS (Celgene)

##### 1.3 Metodetype

- Legemiddel  
 Annet: *diagnostikk/tester/medisinsk utstyr, prosedyre/organisatoriske tiltak*
- ##### 1.4 Tag (merknaed)
- Vaksine  
 Genterapi  
 Medisinsk stråling  
 Companion diagnostics  
 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:**

##### 1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

- 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 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 metodevarslere. Metodevarslere som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres på [nyemetoder.no](http://nyemetoder.no). For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarslere og hvordan disse brukes, se [Om MedNytt](#).

## 2. Beskrivelse av metoden

### Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Akutt myelogen leukemi (AML) er en form for blodkreft der umodne blodceller (myeloblaster) i beinmargen vokser og deler seg uhemmet. Den ukontrollerte celledelingen av disse umodne og lite funksjonelle cellene fortrenger og forstyrrer produksjonen av normale hvite og røde blodlegemer samt blodplater, og det oppstår beinmargssvikt med risiko for anemi, infeksjoner og blødninger. Ved høyt antall kreftceller kan organinfiltrasjon forekomme. Som regel fremgår ikke noen klar årsak for utviklingen av AML, men det er kjent at eksponering for radioaktiv stråling, cellegift eller sigarettøyking kan være medvirkende faktorer (3, 4).

AML er en svært heterogen sykdom, der den karakteristiske overproduksjonen av umodne blodceller kan tilskrives ulike genetiske avvik som endrer de normale mekanismene for cellevekst og celledeling. Hvilke genetiske avvik som er tilstede er predikerende for prognose og til dels styrende for valg av behandling.

Det diagnostiseres om lag 150 nye tilfeller av AML i Norge årlig, og median alder ved diagnosetidspunkt er i underkant av 70 år (4). Det er usikkert hvor mange av disse som vil være aktuelle for behandling med azacitidine.

### Dagens behandling

Det foreligger nasjonale retningslinjer for behandling av AML, oppdatert i 2019 (4). I forhold til de behandlingsmessige konsekvenser kan AML inndeles i to hovedgrupper, akutt promyelocytisk leukemi (APL) og ikke-APL. APL har spesielle genetiske avvik og krever spesiell håndtering i forhold til andre typer AML.

Behandlingen består i hovedsak av:

- 1) induksjonsbehandling med kombinasjoner av kjemoterapi, hvor målet er å oppnå tilbakegang av sykdommen,
- 2) konsoliderende behandling med legemidler og/eller stamcelletransplantasjon, med mål om å eliminere gjenværende sykdom og redusere antall kreftceller til et så lavt nivå at lengre tids sykdomsfri overlevelse kan være mulig, og
- 3) behandling ved tilbakefall eller refraktær sykdom (svarer ikke på vanlig behandling).

Foretrukket induksjonsbehandling der det er mulig er intensiv kjemoterapibehandling i henhold til 3+7-regimet (cytotoksisk antibiotika av antrasyklintypen dag 1-3 + cytarabin 200 mg/m<sup>2</sup> dag 1-7). Eldre pasienter eller pasienter med andre alvorlige sykdommer som gjør at de ikke tåler intensiv behandling tilbys behandling som sannsynligvis ikke vil gi fullstendig tilbakegang av kreften, men som forhåpentligvis kan stabilisere sykdommen og gi akseptabel livskvalitet for en tidsbegrenset periode. Blant slik ikke-intensiv behandling angis azacitidin som førstevalg, særlig for pasienter med ugunstige genetiske avvik. Andre alternativer er decitabine eller lavdose cytarabin (LDAC). (4)

### Virkningsmekanisme

Det antas at azacitidin utøver sine antineoplastiske effekter ved flere mekanismer, inkludert cytotoksisitet mot abnorme hematopoetiske celler i benmargen og hypometylering av DNA. De cytotoksiske effektene av azacitidin kan være et resultat av flere mekanismer, inkludert hemming av DNA, RNA og proteinsyntese, inkorporering i RNA og DNA og aktivering av veier for DNA-skade.

### Tidligere godkjent indikasjon

Azacitidin har tidligere godkjent indikasjon for formuleringen 'pulver til injeksjonsvæske', samt annen dosestyrke: Til behandling av voksne pasienter som ikke kvalifiserer for hematopoetisk stamcelletransplantasjon (HSCT) med:

- mellomstadium-2 og høyrisiko myelodysplastiske syndromer (MDS) i henhold til International Prognostic Scoring System (IPSS),
- kronisk myelomonocytisk leukemi (KMML) med 10-29 % margblaster uten myeloproliferativ sykdom,
- akutt myelogen leukemi (AML) med 20-30 % blaster og multilineær dysplasi i henhold til Verdens helseorganisasjons (WHO)-klassifisering,
- AML med > 30 % margblaster i henhold til WHO-klassifisering.

### Mulig indikasjon

Til behandling av voksne pasienter med AML som oppnår komplett respons (CR) etter induksjonsbehandling, med eller uten konsolideringsbehandling, og som ikke har gjennomgått stamcelletransplantasjon (ref. innspill fra MT-innehaver).

### 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)

Kommentar fra FHI:

## 3. Dokumentasjonsgrunnlag

### 3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

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

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter over 55 år med AML, som har oppnådd komplett respons etter induksjonsbehandling, med eller uten konsolideringsbehandling (n=427)	Azacitidine 300 mg 14 dager på, 14 dager av (28 dagers behandlingssyklus)	Placebo	Primærfallsmål: Totaloverlevelse (OS)  Sekundærfallsmål: Tilbakefallsoverlevelse (RFS) Komplett respons (CR)	<a href="#">NCT01757535</a> Fase III (QUAZAR AML-001)	Desember 2021

### 3.2 Metodevurderinger og -varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Andre behandlingsmetoder som omfatter samme indikasjon er foreslått til nasjonal metodevurdering ( <a href="#">ID2019_31</a> )
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt ( <a href="#">NICE TA218</a> )
Metodevarsel	- Det foreligger minst et relevant metodevarsel innenfor indikasjonen ( <a href="#">ID2020_087</a> ).

## 4. Referanser

1. European Medicines Agency (hentet 06.10.2020, Tilgjengelig fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-14-17-september-2020\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-14-17-september-2020_en.pdf))
2. Specialist Pharmacy Services (hentet 06.10.2020). Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/azacitidine/>
3. Legemiddelhåndboken, akutt myelogen leukemi (hentet 06.10.2020). Tilgjengelig fra: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/blod/tilstander-og-sykdommer/leukemier/akutt-myelogen-leukemi/>
4. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer, Helsedirektoratet (oppdatert 31.januar 2019) (hentet 06.10.2020). Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/tema/kreft/maligne-blodsykdommer>

## 5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
06.11.2020	Laget metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

## 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](http://nyemetoder.no).

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

Metode : LM109_2020 Azacytidin til behandling av voksne pasienter med akutt myelogen leukemi (AML)	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Vi kjenner godt i.v azacytidin
Er det klinisk behov for metoden?	Måtelig
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Se over. Dette er et meget måtelig effektivt middel på indikasjonen AML
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Er i tvil om det er tilstrekkelig datagrunnlag pt. Mangler randomiserte data.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Det trengs randomiserte data som vil komme senere
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Venetoclax (Abbvie) + azacytidin blir interessant
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Legemiddelet må tilbys til akseptabel pris slik at legemidlet blir kostnadseffektivt
Generell tilbakemelding fra kliniker	Generisk i.v. Azacytidin bør kunne fortsette som alternativ, selv om oralt ville være mer praktisk for pasientene

### Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Henrik Hjorth-Hansen	Overlege	St Olavs Avd for blodsykdommer

### Samlet vurdering/prioritering (fylles ut av RHF-kordinator)

Hurtig metodevurdering anbefales dersom det fins tilstrekkelig data.

## Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2020\_110

### 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 2019

**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:

Tlf.:

**4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):**

### Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA , siden 1.5.2017      NEI

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

Ny indiksjon og formulering (peroral). Ingen endring i finansieringsansvar, men vurderes for h-resept

## Saksnummer 228-20 Oppsummering fra sekretariatet

**ID2020\_111\_Tafasitamab i kombinasjon med lenalidomid, etterfulgt av tafasitamab monoterapi, til behandling av voksne med residiverende eller refraktær diffust storcellet B-celle lymfom (RR-DLBCL) inkludert DLBCL som oppstår fra lavgradig lymfom, som ikke er kandidater for stamcelletransplantasjon. (metodevarsel)**

### **Kort om metoden fra metodevarslet:**

- Nytt virkestoff
- Tafasitamab er et monoklonalt antistoff som binder seg direkte mot (Cluster of Differentiation 19) CD19. CD19 er homogent uttrykket gjennom flere B-celledrevet maligne lymfomer og blodkrefter.
- Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er til vurdering hos EMA. Metoden har MT i USA
- Andre behandlingsmetoder i Nye metoder som omfatter samme indikasjon er: ID2019\_035 og ID2019\_143.
- DLBCL er en aggressiv type lymfekreft. Prognosen er forskjellig avhengig av undergruppe.
- Det ventes å foreligge resultater fra en randomisert fase III-studie, som har objektiv responsrate (ORR) som primært utfallsmål, i november 2022.
- Legemiddelverket foreslår en hurtig metodevurdering.

**Innspill fra Sykehusinnkjøp HF:** Ingen

**Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg (innspillene vedlagt):**

Helse Vest RHF:

Ingen innspill.

Helse Nord RHF:

Ingen innspill.

Helse Sør-Øst RHF:

Ingen innspill.

Helse Midt Norge RHF:

**Faglig innspill:** Ingen erfaring med metoden, den er ikke tilgjengelig for bruk. Godt kjent med antistoffbehandling generelt.

-Metoden bør prioriteres for metodevurdering. Det er viktig å få en metodevurdering da det er et stort klinisk udekket behov med få effektive behandlingsalternativer til gruppen med residiv/relaps DLBCL. Dette er også en tolererbar behandling med gode responser.

- Få tilgjengelige effektive regimer per i dag, (standard er 2. og 3. linje kjemoterapi). Polatumab + bendamustin+ CAR T er under vurdering i Beslutningsforum på relativ lik indikasjon.

**Samlet vurdering/prioritering:** Hurtig metodevurdering anbefales.

**Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):**

Retningslinjesekretariatet: Kan påvirke Nasjonalt handlingsprogram for maligne lymfomer, sist oppdatert januar 2019. Ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret er plassert hos RHF-ene siden 1.12.2020.

## Metodevarsel

### 1. Status og oppsummering

Tafasitamab i kombinasjon med lenalidomid, etterfulgt av tafasitamab monoterapi, til behandling av voksne med residiverende eller refraktær diffust storcellet B-celle lymfom (RR-DLBCL) inkludert DLBCL som oppstår fra lavgradig lymfom, som ikke er kandidater for stamcelletransplantasjon

#### 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). Metoden har MT i USA, fra US Food and Drug Administration (FDA) (1).

#### 1.2 Kort om metoden

ATC-kode:  
L01XC  
Virkestoffnavn:  
Tafasitamab  
Handelsnavn:  
-  
Legemiddelform:  
Intravenøs  
MT-søker/innehaver:  
MorphoSys

#### 1.3 Metodetype

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

#### 1.4 Tag (merknad)

Vaksine  
 Genterapi  
 Medisinsk stråling  
 Companion diagnostics  
 Annet:

#### 1.5 Finansieringsansvar

Spesialisthelsetjenesten  
 Folketrygd: blåresept  
 Kommune  
 Annet:

#### 1.6 Fagområde

Kreftsykdommer; Blod-beinmargs- og lymfekreft

#### 1.7 Bestillingsanbefaling

##### Metodevurderinger

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

Kommentar:

#### 1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

Kommentar:

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

## 2. Beskrivelse av metoden

### Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

DLBCL omfatter etter WHO klassifikasjonen flere subtyper og utgjør ca. 35 % av alle Non-Hodgkin lymfom (NHL) og ca. 50 % av pasienter med maligne lymfomer over 70 år. DLBCL er en aggressiv type lymfekreft. Prognosen er forskjellig avhengig av hvilken undergruppe av DLBCL pasienten har; 1) germinalcentercelle derivert DLBCL, 2) aktivert B-celle lik DLBCL og 3) en siste gruppe som ikke tilhører noen av de andre to. Dårligst prognose har aktivert B-DLBCL. Pasientene er ofte alvorlig syke med rask sykdomsprogresjon, stor tumorutbredelse og allmennsymptomer. Ubehandlet har de en levetid på høyst noen måneder. Sykehistorien er som regel kort. 60 % har primært lymfeknuteaffeksjon, 40 % primært ekstranodal affeksjon (2).

Median alder ved sykdomsdebut er ca. 70 år. Like mange menn og kvinner får sykdommen (2).

I 2018 fikk 1078 pasienter påvist Non-Hodgkin lymfom (NHL), og med en antagelse på rundt 35 %, tilsvarer det i underkant av 400 pasienter årlig med DLBCL (3).

### Dagens behandling

Det foreligger et nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne lymfomer, utgitt av Helsedirektoratet og oppdatert i 2019 (2). Sykdomsgruppen krever rask behandling ved sykehus som har spesiell kompetanse på dette feltet. Hvis ikke primærbehandlingen lykkes, lever få pasienter mer enn 1–2 år tross standard kjemoterapi. Pasientene starter så fort som mulig kombinasjons-kjemoterapi uten dosereduksjon etter adekvat utredning. CHOP-regimet (kombinasjonskur som består av medikamentene doksorubicin, cyklofosamid, vinkristin og prednisolon) har i kontrollerte kliniske studier vist seg like effektivt og gir mindre bivirkninger enn regimer som inkluderer flere cytostatika.

Rundt 50–60 % kan kureres med kombinasjons-kjemoterapi, evt. med tillegg av strålebehandling. Prognosen for yngre og de med lokalisert sykdom er vesentlig bedre.

Standardbehandling for pasienter 18-65 år: Ved lokalisert sykdom (stadium I og stadium II<sub>1</sub> (med to nabolymfeknute-stasjoner) sidestilles immunokjemoterapi med og uten strålebehandling. Ved utbredt sykdom (stadium II<sub>2</sub>-IV), anbefales nå CHOP-R (kombinasjonskur som består av medikamentene doksorubicin, cyklofosamid, vinkristin, prednisolon og rituksimab) 6 kurer etterfulgt av to rituksimab-kurer.

Standardbehandling for eldre pasienter 65-70 år: Ved lokalisert sykdom (stadium I og stadium II<sub>1</sub>) gis 3–6 CHOP21-R etterfulgt av lokal strålebehandling.

For pasienter med kompliserende sykdommer (komorbiditet) over 65 år er det viktig å vurdere om pasientene er tjent med kurativ kjemoterapi. Denne vurderingen kan være vanskelig og bør i en del tilfelle overlates til spesialavdeling. Dersom lymfomsykdommen er utslagsgivende for den nedsatte allmenntilstand, kan det være riktig å starte behandling med kurativt siktepunkt, men å revidere behandlingsintensiteten tidlig under behandlingen.

### Virkningsmekanisme

Tafasitamab er et monoklonalt antistoff som binder seg direkte mot CD19. CD19 er homogent uttrykket gjennom flere B-celledrevet maligne lymfomer og blodkrefter (4).

### Tidligere godkjent indikasjon

-

### Mulig indikasjon

Tafasitamab i kombinasjon med lenalidomid, etterfulgt av tafasitamab monoterapi, til behandling av voksne med residiverende eller refraktær diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL), inkludert DLBCL som oppstår fra lavgradig lymfom, og som ikke er kandidater for stamcelletransplantasjon (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)

Kommentar fra FHI:

### 3. Dokumentasjonsgrunnlag

#### 3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst en klinisk fase II-studie.

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter med relapserende eller refraktær DLBCL (n=81)	Tafasitamab 12 mg/kg og lenalidomid 25 mg		Primært utfallsmål: Objektiv responsrate (ORR)  Sekundære utfallsmål: Disease control rate (DCR) Varighet av respons (DoR) Progresjonsfri overlevelse (PFS) Totaloverlevelse (OS)	<a href="#">NCT02763319</a> Fase II	November 2022

#### 3.2 Metodevurderinger og -varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Andre behandlingsmetoder som omfatter samme indikasjon er foreslått til nasjonal metodevurdering (for status se Nye metoder <a href="#">ID2019_035</a> og <a href="#">ID2019_143</a> )
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Ingen relevante identifisert
Metodevarsel	- Det foreligger minst et relevant metodevarsel (se <a href="#">ID2019_035</a> og <a href="#">ID2019_143</a> )

## 4. Referanser

1. Specialist Pharmacy Services (hentet 12.10.2020). Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/tafasitamab/>
2. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne lymfomer, 2019 (hentet 12.10.2020). Tilgjengelig fra: <https://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/lymfom/behandling-ved-non-hodgkin-lymfom/b-celle-lymfom/moden-b-celle-lymfom>
3. Kreftlex, Non-Hodgkin Lymfom (hentet 12.10.2020). Tilgjengelig fra: <https://www.kreftlex.no/Lymfom%20Non%20Hodgkin?lg=ksprint>
4. Tafasitamab (MOR208) (hentet 12.10.2020). Tilgjengelig fra: <https://www.morphosys.com/pipeline/proprietary-portfolio/tafasitamab-mor208>
5. European Medicines Agency (hentet 06.10.2020, Tilgjengelig fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-14-17-september-2020\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-14-17-september-2020_en.pdf)

## 5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
06.11.2020	Laget metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

## 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](http://nyemetoder.no).

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

Metode ID2020_111 Tafasitamab i kombinasjon med lenalidomid, etterfulgt av tafasitamab monoterapi, til behandling av voksne med residiverende eller refraktær diffust storcellet B-celle lymfom (RR-DLBCL) inkludert DLBCL som oppstår fra lavgradig lymfom, som ikke er kandidater for stamcelletransplantasjon.	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	God kunnskap , publisert i Lancet 2020 (Salles et al )
Er det klinisk behov for metoden?	Stort klinisk udekket behov i den vanligste gruppen av lymfomer,( DLBCL) , få effektive tilgjengelige behandlingsalternativer
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Ikke tilgjengelig for bruk , ingen erfaring med Taf + Lenalidomeide men godt kjent med antistoffbehandling generelt
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Bør prioriteres , få effektive behandlingsalternativer i gruppen residiv/relapsed DLBCL . Dette er også en tolererbar behandling med gode responser(ORR 60%,CR 43% , DoR 22 mnd )
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Ja , fase 2 reg studie, Salles et al . Lancet 2020
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Få tilgjengelige effektive regimer per i dag, (standard er 2 og 3 linje kjemoterapi) . Polatuzumab + benda + CAR T er under vurdering i Beslutningsforum på relativ lik indikasjon
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Effektiv tolererbar behandling i en undergruppe med få alternativer tilgjengelig i dag
Generell tilbakemelding fra kliniker	Viktig å få metodevurdert jfr argumentasjon over

### Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Unn Merete Fagerli	Overlege, tumoransvarlig Maligne lymfomer	Kreftklinikken , St Olavs Hospital

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

Hurtig metodevurdering anbefales
----------------------------------

## Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2020\_111

### 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 lymfomer, sist oppdatert januar 2019

**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:

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:**

Nytt virkestoff mot kreft

## Saksnummer 229-20 Oppsummering fra sekretariatet

### **ID2020\_111\_ Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med ipilimumab (Yervoy) til førstelinjebehandling av voksne pasienter med ikke-resekerbar malignt pleuralt mesoteliom (MPM) (metodevarsel)**

#### **Kort om metoden fra metodevarslet:**

- Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse.
- Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er til vurdering hos EMA. Metoden har MT i USA
- Resultater fra en åpne, randomisert fase-III-studie mot pemetrexed og cisplatin/carboplatin med totaloverlevelse (OS) som primær endepunkt etter 4,5 år estimeres til april 2022.
- Legemiddelverket foreslår en hurtig metodevurdering.

#### **Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen**

#### **Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg (innspillene vedlagt):**

Helse Vest RHF:

**Faglig innspill:** Har igjen erfaring med metoden til aktuell pasientgruppe men kjenner til at studie pågår.

-Metoden bør prioriteres for metodevurdering da pasientgruppen har et klart udekket behov per i dag og dersom metoden gir levetidsgevinst er det klart relevant.

-Per i dag foreligger det ikke tilstrekkelig data for å gjøre en metodevurdering, men når studieresultater foreligger så vil det måtte vurderes.

**Samlet vurdering/prioritering:** Anbefaler å avvente metodevurdering til bedre dokumentasjon foreligger.

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 (10.11.2020). Ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret er plassert hos RHF-ene siden 1.5.2017.

## Metodevarsel

### 1. Status og oppsummering

Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med ipilimumab (Yervoy) til førstelinjebehandling av voksne pasienter med ikke-resektebar malignt pleuralt mesoteliom (MPM)

#### 1.1 Oppsummering

Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden har MT i USA. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) (1).

#### 1.2 Kort om metoden

ATC-kode:  
L01XC17/L01XC11  
Virkestoffnavn:  
Nivolumab/Ipilimumab  
Handelsnavn:  
Opdivo/Yervoy  
Legemiddelform:  
Konsentrat til  
infusjonsvæske, oppløsning  
MT-søker/innehaver:  
Bristol-Myers Squibb (1)

#### 1.3 Metodetype

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

#### 1.4 Tag (merkna)

Vaksine  
 Genterapi  
 Medisinsk stråling  
 Companion diagnostics  
 Annet:

#### 1.5 Finansieringsansvar

Spesialisthelsetjenesten  
 Folketrygd: blåresept  
 Kommune  
 Annet:

#### 1.6 Fagområde

Kreftsykdommer; Lungekreft

#### 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  
**Kommentar:**

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 [nyemetoder.no](http://nyemetoder.no). For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Om MedNytt](#).

## 2. Beskrivelse av metoden

### Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Malignt mesoteliom starter hyppigst i pleura parietalis (brysthinnen), og langt sjeldnere i peritoneum (bukhinnen). Asbesteksponering er den viktigste risikofaktoren for malignt pleuralt mesoteliom (MPM). Fra eksponering til klinisk sykdom er latenstiden 30-50 år. Typisk presentasjon er langsomt økende brystmerter og/eller dyspné. I tidlige stadier er dyspné oftest forårsaket av pleuravæske. Mistanken styrkes ved radiologisk pleural fortykkelse/oppfylling (2).

Malignt mesoteliom har generelt en dårlig prognose med en median overlevelse på rundt 9 måneder, og 1- og 3-årsoverlevelse på henholdsvis ca. 40 % og 10-15 %. Malignt mesoteliom kan vokse inn i lungeparenkym, perikard, og gjennom diafragma inn i abdominalhulen.

De siste årene har insidensen vært ca. 60-80 tilfeller for menn, og ca. 15 tilfeller blant kvinner (2).

### Dagens behandling

Det foreligger nasjonale behandlingsretningslinjer oppdatert i 2020. Pasienter i rimelig god allmentilstand (ECOG<sup>1</sup> 0-2) bør behandles med kombinasjonskemoterapi (cisplatin/karboplatin og pemetreksed ev. med tillegg av bevacizumab) inntil progresjon eller uønsket toksisitet.

Monoterapi med pemetreksed kan også benyttes om det oppstår behandlingsrelaterte plager som tilsier seponering av cisplatin/karboplatin. Pasienter som har forlenget symptomatisk og objektiv respons på førstelinjeregime, kan behandles med samme regime i residivsituasjon (2).

### Virkningsmekanisme

Nivolumab er et humant immunglobulin G4 (IgG4) monoklonalt antistoff som binder seg til programmert celledød-1 (PD-1)-reseptorer og blokkerer interaksjonen med ligandene PD-L1 og PD-L2. PD-1-reseptoren er en negativ regulator av T-celleaktivitet som har vist seg å være involvert i kontrollen av T-celle-immunrespons. Binding av PD-L1 og PD-L2 til PD-1-reseptoren, som er uttrykt på antigenpresenterende celler, og som kan være uttrykt på tumorer eller andre celler i tumorens mikromiljø, gir hemming av T-celleproliferasjon og cytokinsekresjon. Nivolumab potenserer T-cellerespons, inkludert anti-tumorrespons, ved å blokkere binding av PD-L1- og PD-L2-ligandene til PD-1-reseptoren. Dette kan medføre redusert tumorvekst (3).

Ipilimumab er et rekombinant, humant IgG<sub>1</sub>, monoklonalt antistoff rettet mot T-cellereseptoren cytotoxisk T-lymfocyt antigen-4 (CTLA-4) som er en hovedregulator av T-celle-aktivitet. Ipilimumab er en «immune checkpoint inhibitor» av CTLA-4, som blokkerer hemmingen av T-celler induert ved CTLA-4 signalveien. Dette medfører økt antall reaktive T-effektorceller, som mobiliserer og gjør klart for et direkte immunangrep av T-celler mot tumorceller. Blokkering av CTLA-4 kan også redusere funksjonen til regulatoriske T-celler, som kan bidra til en immunrespons mot tumoren. Ipilimumab kan selektivt redusere antallet regulatoriske T-celler ved tumoren, noe som fører til en økning i det intratumorale forholdet mellom T-effektorceller og regulatoriske T-celler som driver tumorcelledød (4).

### Tidligere godkjent indikasjon

Nivolumab er fra tidligere godkjent som monoterapi til behandling av lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft etter tidligere kjemoterapi hos voksne. For fullstendig omtale av tidligere godkjente indikasjoner for nivolumab, se preparatomtalen til Opdivo (3).

For fullstendig omtale av tidligere godkjente indikasjoner for ipilimumab, se preparatomtalen til Yervoy (4).

### Mulig indikasjon

Nivolumab i kombinasjon med ipilimumab til førstelinjebehandling av voksne med ikke-resekerbar malignt pleuralt mesoteliom.

### 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)

Kommentar fra FHI:

<sup>1</sup> ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group (klassifikasjonssystem for funksjonsvurdering)

## 3. Dokumentasjonsgrunnlag

### 3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst én klinisk studie [åpen, randomisert, kontrollert fase III studie]

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter ≥ 18 år med histologisk bekreftet inoperabel malign mesoteliom i pleura (N = 606)	Nivolumab + ipilimumab kombinasjonsterapi	Pemetreksed + cisplatin (eller karboplatin) kombinasjonsterapi	Totaloverlevelse (OS) <sup>2</sup> etter 4 og ½ år, objektiv responsrate (ORR) <sup>3</sup> , progresjonsfri overlevelse (PFS) <sup>3</sup>	<a href="#">NCT02899299</a> , CheckMate743, (Fase III-studie)	Estimert april 2022

### 3.2 Metodevurderinger og –varsel

<b>Metodevurdering</b> - nasjonalt/lokalt -	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med ipilimumab (Yervoy), men med andre indikasjoner er foreslått til nasjonal vurdering (for status se NyeMetoder <a href="#">ID2018_006</a>, <a href="#">ID2016_092</a>, <a href="#">ID2018_104</a>, <a href="#">ID2020_056</a>).</li> <li>- Nivolumab (Opdivo), men med andre indikasjoner er foreslått til nasjonal vurdering (for status se NyeMetoder <a href="#">ID2014_036</a>, <a href="#">ID2015_047</a> og <a href="#">ID2017_012</a>, <a href="#">ID2016_095</a>, <a href="#">ID2016_030</a>, <a href="#">ID2016_070</a>, <a href="#">ID2016_075</a>, <a href="#">ID2017_022</a>, <a href="#">ID2019_022</a>, <a href="#">ID2017_115</a>, <a href="#">ID2020_026</a>).</li> <li>- Ipilimumab (Yervoy), men med annen indikasjon er foreslått til nasjonal vurdering (for status se NyeMetoder <a href="#">ID2014_029</a>).</li> </ul>
<b>Metodevurdering / systematiske oversikt</b> - internasjonalt -	- Ingen relevante identifisert.
<b>Metodevarsel</b>	- Det foreligger minst ett relevant metodevarsel (5).

## 4. Referanser

- (1) Nivolumab: Specialist Pharmacy Service, NHS [oppdatert 5. oktober 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/nivolumab/>
- (2) [Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom](#). Oslo: Helsedirektoratet; 2020. IS-2955.
- (3) Preparatomtale: Opdivo, Statens legemiddelverk [23. april 2020]. Tilgjengelig fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_no.pdf)
- (4) Preparatomtale: Yervoy, Statens legemiddelverk [21. april 2016]. Tilgjengelig fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yervoy-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yervoy-epar-product-information_no.pdf)
- (5) [Nivolumab in combination with ipilimumab for malignant pleural mesothelioma – first line](#). NIHR Innovation Observatory; 2019. Health Technology Briefing NIHRIO ID: 13149.

## 5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
06.11.2020	Laget metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

<sup>2</sup> Primært utfallsmål

<sup>3</sup> Sekundært utfallsmål

## 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](http://nyemetoder.no).

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

<i>Metode ID2020_112: Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med ipilimumab (Yervoy) til førstelinjehandling av voksne pasienter med ikke-resekerbar malignt pleuralt mesoteliom</i>	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Kjenner til at studie pågår
Er det klinisk behov for metoden?	Pasientgruppen har et klart udekket behov per i dag.
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Ingen
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Ja, som sagt udekket behov i pasientgruppen, og dersom metoden gir levetidsgevinst er det klart relevant.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Ikke per i dag, men når resultater foreligger så vil det måtte vurderes.
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Ingen spesielle
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	

### Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Øystein Fløtten	Seksjonsoverlege	Lungeavdelinga, Haukeland universitetssjukehus

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

Anbefaler å avvente metodevurdering til bedre dokumentasjon foreligger.
-------------------------------------------------------------------------

## Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2020\_112

### 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 (10.11.2020)

**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: Seniorrådgiver Borghild Svorken  
E-post: [borghild.svorken@helsedir.no](mailto:borghild.svorken@helsedir.no)  
Tlf.: 988 22 164

**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:**

Ny indikasjon, ingen endring i finansieringsansvar

Saksnummer: 230-20

## Notat til Bestillerforum RHF

<b>Til:</b>	Bestillerforum RHF
<b>Fra:</b>	Statens Legemiddelverk og Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
<b>Dato:</b>	02.12.2020

### **Ad bestilling ID2020\_029 En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for elexakaftor/tezakaftor/ivakaftor (Kaftrio) som kombinasjonsbehandling av cystisk fibrose.**

#### **Hva saken omhandler i korte trekk**

Vertex, leverandør av Kaftrio, har levert dokumentasjon på kun deler av bestillingen i denne saken. Bestillerforum bes ta stilling til hvordan den bestilte metodevurderingen skal håndteres videre i systemet allerede nå. Det anbefales utfra eksisterende dokumentasjon at saken går direkte til beslutning, uten at det gjennomføres en metodevurdering på nåværende tidspunkt. Det er åpenbart at prioriteringskriteriene ikke er oppfylt.

#### **Bakgrunn for saken**

Bestillingen [ID2020\\_029](#) ble i Bestillerforum oktober 2020 oppdatert etter at firma hadde søkt EMA om en indikasjonsutvidelse. Det var på dette tidspunkt ikke levert inn noen dokumentasjon i saken. Bestillingen ble endret

Fra:

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for elexakaftor/tezakaftor/ivakaftor som kombinasjonsbehandling av cystisk fibrose hos pasienter  $\geq 12$  år som er heterozygote for F508del mutasjon og har en minimal funksjon mutasjon, eller som er homozygote for F508del mutasjon.

Til:

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for elexakaftor/tezakaftor/ivakaftor (Kaftrio) som kombinasjonsbehandling av cystisk fibrose hos pasienter  $\geq 12$  år som har minst en F508del-mutasjonen i cystisk fibrose

transmembran konduktansregulator (CFTR)-genet, uavhengig av mutasjonsstatus i det andre allelet.

Den omsøkte indikasjonsutvidelsen innebærer en utvidelse av populasjonen som er aktuell for behandling. Firma anslår i innlevert dokumentasjon at 162 pasienter kan være aktuelle for behandling med dagens indikasjon, mens indikasjonsutvidelsen anslås å omfatte om lag 90 % av alle cystisk fibrose pasientene i Norge, estimert til mellom 350 og 375 pasienter.

Firma valgte på eget initiativ å levere på den gamle bestillingsordlyden, og den 18. november mottok Statens legemiddelverk dokumentasjon dekkende for den opprinnelige bestillingsordlyden i bestilling i ID 2020\_029. EMA har p.t. innvilget MT for denne delen av bestillingen.

I innlevert dokumentasjon har firma presentert et base case, som ennå ikke er vurdert av Statens Legemiddelverk, der IKER er i overkant av 3 millioner. Budsjettkonsekvensene for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett basert på populasjonen i innlevert dokumentasjon (162 pasienter) vil være, anslått av firma, om lag 400 millioner årlig.

Alvorligheten ved tilstanden er høy. Det er estimert i tidligere metodevurdering til å være et absolutt prognose tap på mellom 28 og 30 kvalitetsjusterte leveår. Aktuell pasientpopulasjon omfatter over 50 pasienter, og behandlingen blir dermed ikke omfattet av smågruppeordningen.

Kaftrio er en kombinasjonsbehandling bestående av de kjente virkestoffene tezakaftor/ivakaftor, samt et nytt virkestoff elexakaftor, alle fra det samme firma. Statens legemiddelverk ferdigstilte i begynnelsen av februar 2020 en metodevurdering på produktet Symkevi (ID2018\_112), også fra samme firma, bestående av virkestoffene tezacaftor/ivacaftor. I Statens Legemiddelverks hovedscenario hadde Symkevi en IKER på mellom 6,7 og 8,4 millioner NOK per QALY vunnet med maksimal AUP priser uten mva. I Vertex sin basecase var IKER på mellom 3,8 og 4,3 millioner NOK per QALY (maksimal AUP uten mva). Legemiddelet er ennå ikke besluttet innført, det pågår prisforhandlinger.

### Informasjon til Bestillerforum RHF

Det er ikke levert inn dokumentasjon i henhold til gjeldende bestilling.

Med utgangspunkt i Vertex sitt eget basecase for Kaftrio (elexakaftor/tezakaftor/ivakaftor), som kun inkluderer deler av populasjonen, synes det åpenbart at det ikke er realistisk at en metodevurdering av Kaftrio vil gi et kostnadseffektivt resultat som kan dokumentere at prioriteringskriteriene er oppfylt, uten at det gis et betydelig pristilbud. Firmaets innleverte base case er langt over det som vanligvis vurderes som kostnadseffektivt.

Firmaet har i eget innspill i saken (mai 2020) uttrykt at de mener at dagens system med bruk av kostnadseffektivitet som mål for metodevurdering av legemidler til sjeldne sykdommer ikke er egnet:

«When considering the Health Technology Assessment (HTA) of rare diseases, and CF in particular, the application of traditional cost-effectiveness methods has proven to be very challenging. Vertex believes that the methodology applied by most HTA-bodies, including

the Norwegian Medicines Agency (NoMA), is not suitable for evaluating transformative medicines for rare diseases, and there is a need for assessment to be flexible for innovative technologies that offer substantial breakthroughs. The main reason is that the methodology has inherent biases against innovative medicines, such as CFTR modulators, developed and intended for lifelong chronic conditions where the health benefits are accrued far in the future.”

Det er videre grunn til å tro at forhandlinger med Vertex om legemiddelprisen på elexakaftor/tezakaftor/ivakaftor (Kaftrio) og ivakaftor (Kalydeco) neppe vil føre frem til en tilstrekkelig lav pris. Sykehusinnkjøp HF har gjennomført forhandlinger med Vertex i forbindelse med ID2018\_112 kombinasjonsbehandling tezakaftor/ivakaftor (Symkevi) morgen og ivakaftor (Kalydeco) kveld hos pasienter med cystisk fibrose. Erfaringen er at behandling med Vertex sine legemidler er forbundet med betydelig høyere ressursbruk (kostnader) enn det som anses som kostnadseffektivt. [REDACTED]

[REDACTED] Sykehusinnkjøp sin oppfatning er at Vertex i liten grad forholder seg til prioriteringskriteriene, som skal ligge til grunn for beslutning om innføring. Sykehusinnkjøp HF mener at dette også kommer til uttrykk i innlevert dokumentasjon til metodevurdering, der Vertex sine base case ligger betydelig høyere enn hva som kan anses kostnadseffektivt, også når en hensyntar den høye alvorlighetsgraden.

Budsjettkonsekvensene for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett ved en eventuell innføring er høye.

**Oppsummert er det behov for en avklaring fra Bestillerforum på følgende:**

Det bes om at Bestillerforum tar stilling til om man på nåværende tidspunkt skal gå videre med en utredning av saken (ID2020\_029) gitt de ovennevnte punktene, eller om saken kan gå direkte til beslutning.

Det anbefales at saken tas rett til beslutning nå. Saken kan bestilles på nytt når legemiddelkostnadene er blitt senket vesentlig slik at det er mulig å oppfylle prioriteringskriteriene.

**Saksnummer: 231-20**

<b>Til:</b>	Bestillerforum RHF
<b>Fra:</b>	Sekretariatet for Nye metoder og Statens legemiddelverk
<b>Dato:</b>	04.12.2020

**Presisering av navn på metoder og oppdrag etter MT / positiv opinion i EMA: ID2019\_070\_Alpelisib og ID2020\_012\_Kabotegravir**

**Hva saken omhandler i korte trekk**

Når markedsførings tillatelsen(MT) for en legemiddelindikasjon er endelig avklart kan det være behov for å presisere navn på metoder/oppdrag slik at det er tydelig hva som er til vurdering. Orienterer Bestillerforum RHF her om at følgene presisering er foretatt:

**ID2019\_070\_Alpelisib som kombinasjonsbehandling med fulvestrant ved brystkreft**

**Oppdrag (beslutning) fra Bestillerforum RHF (26.08.2019):** Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for alpelisib i kombinasjon med fulvestrant til behandling av menn og postmenopausale kvinner med HR-positiv, HER2-negativ, PIK3CA mutert, avansert eller metastatisk brystkreft, som har progrediert under endokrin behandling. Folkehelseinstituttet har ansvar for å gjøre vurderingen av relevant diagnostisk test.

**Dette ble 27.07.2020 endret / presisert til:** Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for alpelisib i kombinasjon med fulvestrant til behandling av menn og postmenopausale kvinner med HR-positiv, HER2-negativ, PIK3CA mutert, lokalavansert eller metastatisk brystkreft, etter sykdomsprogresjon etter endokrin behandling som monoterapi.

**ID2020\_012\_Kabotegravir som langtidsvirkende kombinasjonsbehandling med rilpivirin til behandling av HIV**

**Oppdrag (beslutning) fra Bestillerforum RHF (30.03.2020):** En forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader (D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for Kabotegravir som langtidsvirkende kombinasjonsbehandling med rilpivirin til behandling av HIV. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

**Positiv opinion i EMA, den 15.10.2020 - endret / presisert til:** En forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader (D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for Kabotegravir- injeksjon i kombinasjon med rilpivirin-injeksjon til behandling av HIV-infeksjon hos voksne som er virologisk supprimert på et stabilt antiretroviralt regime. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Saksnummer: 232-20 A

## Notat til Bestillerforum RHF

<b>Til:</b>	Bestillerforum RHF
<b>Fra:</b>	Statens legemiddelverk
<b>Dato:</b>	30.11.2020

### Bestilling fra 2017: ID2017\_069: Idelalisib (Zydelig) - Indikasjon IV - Kombinasjon med rituksimab og bendamustin til behandling av kronisk lymfatisk leukemi hos pasienter som har fått minst en tidligere behandling

#### Hva saken omhandler i korte trekk

Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF: Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for idelalisib (Zydelig) i kombinasjon med rituksimab og bendamustin til behandling av kronisk lymfatisk leukemi (KLL) hos pasienter som har fått minst en tidligere behandling.

Legemiddelverket har avdekket at firma har trukket søknad om markedsføringstillatelse for denne indikasjonsutvidelsen i EMA.

#### Bakgrunn for saken

Zydelig har følgende godkjente indikasjoner

- i kombinasjon med rituksimab til behandling av voksne pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL):
- som har fått minst én behandling tidligere (se pkt. 4.4), eller
- som førstelinjebehandling ved 17p-delesjon eller TP53-mutasjon hos pasienter som ikke er egnet for noen andre behandlinger.
- Zydelig har også indikasjon som monoterapi til behandling av voksne pasienter med follikulært lymfom (FL) som er refraktære overfor to tidligere behandlingslinjer.

Denne bestillingen er knyttet til søknad om en ytterligere indikasjon.

#### Informasjon til Bestillerforum RHF om ID2017\_069

Her ligger mer informasjon i saken og link til EMA sin beslutning for dette oppdraget:

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

**Utdrag fra vurderingen i EMA:**

*...The CHMP noted that patients treated with Zydelig in addition to rituximab and bendamustine lived longer without their disease getting worse than those receiving placebo in addition to rituximab and bendamustine. However, because of the design of the study and the side effect profile of Zydelig, the CHMP considered that more longer term data were needed to show that the benefits of Zydelig outweighed its risks in this combination..*

**Oppdrag på Nyemetoder for dette virkestoffet, med beslutning i Beslutningsforum:**

**ID2014\_020:**

Beslutning i Beslutningsforum for nye metoder (16.11.2015)

Idelalisib (Zydelig®) kan innføres til behandling av follikulært lymfom som er refraktært mot dagens standardbehandling. Dette forutsetter lik eller lavere pris enn dagens prisnivå, og at det skal inngå i fremtidige LIS-anbud.

**ID2014\_021:**

Beslutningsforum for nye metoder (14.12.2015)

Idelalisib (Zydelig®) i kombinasjon med rituksimab innføres til behandling av voksne pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som:

- har fått minst én behandling tidligere, eller
- førstelinjebehandling når det foreligger 17p-delesjon eller TP53-mutasjon hos pasienter hvor kjemo-/immunterapi ikke er egnet.

Dette forutsetter lik eller lavere pris enn dagens fremforhandlede prisnivå, og at det skal inngå i fremtidige LIS-anbud.

2. Fremtidige indikasjoner er ikke omfattet av denne beslutningen, og det må gjøres nye kostnadsvurderinger for nye indikasjoner. Ved fremtidig godkjent utvidelse av indikasjoner for aktuelle medikamenter skal samme pris skal gjelde for alle indikasjoner.

3. Pasienter som starter behandling med ibrutinib (Imbruvica®) eller idelalisib (Zydelig®) i kombinasjon med rituksimab for kronisk lymfatisk leukemi (KLL) behandles med det av disse to alternativer som samlet sett gir lavest behandlingskostnad.

**ID2016\_028:**

Beslutning i Interregionalt fagdirektørmøte (23.04.2020)

- Idelalisib (Zydelig) i kombinasjon med ofatumumab innføres ikke til behandling av kronisk lymfatisk leukemi (KLL). Firma har ikke lagt fram dokumentasjon.

- Dokumentasjonsgrunnlaget er mangelfullt.

- Dersom metoden ønskes vurdert på ny, må det gjøres en ny bestilling til Nye metoder.

Virkestoffet omsetter for flere millioner i året og antall pasienter som mottar denne behandlingen er relativt stabil. Se nærmere salgstall under.

**Salg av legemiddelet**

Fra våre kilder, som er:

Tall fra farmastat (<https://farmastat.no>) per september 2020:

	2015	2016	2017	2018	2019	2020
<b>Antall pakninger solgt</b>						
L01XX47 IDELALUZIB 60STK	83	154	116	174	167	94
<b>Omsetning i NOK</b>						
L01XX47 IDELALUZIB	2 559 039	4 473 702	3 671 747	5 507 620	5 286 049	2 975 381

Databasen fra LIS (<https://sls.slmk.no>) viser at det er solgt **77 pakninger** til og med juli 2020.

Siste kilde er reseptregisteret (<http://www.reseptregisteret.no>), men den viser på den offentlige søkesiden kun salg til og med 2019.

					Antall brukere	Omsetning i kroner i NOK	Omsetning i doser (DDD)
L01XX47	2015	Alle aldre	Begge kjønn	Hele landet	18	3 365 997	-
	2016	Alle aldre	Begge kjønn	Hele landet	26	5 699 053	-
	2017	Alle aldre	Begge kjønn	Hele landet	26	4 191 181	-
	2018	Alle aldre	Begge kjønn	Hele landet	27	6 415 030	-
	2019	Alle aldre	Begge kjønn	Hele landet	23	6 253 613	-

**Legemiddelverkets vurdering:**

Legemiddelverket anbefaler at saken kan gå videre til beslutning basert på EMA sin vurdering av nytte risiko.

Saksnummer: 232-20 B

## Notat til Bestillerforum RHF

<b>Til:</b>	Bestillerforum RHF
<b>Fra:</b>	Statens legemiddelverk
<b>Dato:</b>	30.11.2020

### Bestilling fra 2017: ID2017\_077 - Darbepoetin alfa (Aranesp) – til behandling av anemi hos voksne pasienter med myelodysplastiske syndromer

#### Hva saken omhandler i korte trekk

Oppdrag gitt av Bestillerforum: Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for darbepoetin alfa (Aranesp) til behandling av anemi hos voksne pasienter med myelodysplastiske syndromer (MDS).

Legemiddelverket har avdekket at firma har trukket søknad om markedsføringstillatelse for denne indikasjonsutvidelsen i EMA.

#### Bakgrunn for saken

Aranesp har følgende godkjente indikasjoner

- til behandling av symptomatisk anemi hos voksne og barn med kronisk nyresvikt (chronic renal failure (CRF)).
- behandling av symptomatisk anemi hos voksne kreftpasienter med ikke-myeloide maligniteter som mottar kjemoterapi.

Denne bestillingen er knyttet til søknad om en ytterligere indikasjon.

#### Informasjon til Bestillerforum RHF om ID2017\_077

Aranesp fikk markedsføringstillatelse 09.01.2001. Preparatet har siden da fått ytterligere markedsføringstillatelser for nye pakninger med ulike device, samt indikasjonsutvidelser. Aranesp ble overført til sykehusfinansiering – H-resept - den 15.03.2016. Før den tid ble dette preparatet innvilget på individuelle refusjon.

Her ligger mer informasjon i saken og link til EMA sin beslutning for dette oppdraget:

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

**Utdrag fra vurderingen i EMA:**

*..The CHMP was of the opinion that changes to the study design of one study and the exclusion of a high number of patients from the analysis of the results raise questions about the validity of the data. In addition, one study conducted in the United States was not in line with EU recommendations for treatment of patients with myelodysplastic syndromes.*

*Therefore, at the time of the withdrawal, the CHMP was of the opinion that the results of the study were not considered to be reliable and the Committee concluded that the change to the use of the medicine could not have been approved based on the data presented by the company..*

**Oppdrag på Nyemetoder for dette virkestoffet, med beslutning i Beslutningsforum:**

Ingen tidligere oppdrag på Nyemetoder vedrørende dette virkestoffet.

Virkestoffet omsetter for mange millioner i året og antall pasienter som mottar denne behandlingen er relativt stabil. Se nærmere salgstall under.

**Salg av legemiddelet**

Fra våre kilder, som er:

Tall fra farmastat (<https://farmastat.no>) per september 2020:

	2015	2016	2017	2018	2019	2020
<b>Antall pakninger solgt</b>	<b>23 446</b>	<b>24 687</b>	<b>25 006</b>	<b>24 449</b>	<b>24 380</b>	<b>14 403</b>
<b>Omsetning i NOK</b>	<b>62 477 172</b>	<b>61 286 976</b>	<b>79 178 432</b>	<b>76 390 177</b>	<b>78 320 636</b>	<b>47 923 598</b>

Databasen fra LIS (<https://sls.slmk.no>) viser at det er solgt **11 891 pakninger** til og med juli 2020.

Siste kilde er reseptregisteret (<http://www.reseptregisteret.no>), men den viser på den offentlige søkesiden kun salg til og med 2019:

					Antall brukere	Omsetning i NOK	Omsetning i doser (DDD)
B03XA02	2015	Alle aldre	Begge kjønn	Hele landet	2 982	74 357 272	826 444
	2016	Alle aldre	Begge kjønn	Hele landet	3 185	42 748 068	956 420
	2017	Alle aldre	Begge kjønn	Hele landet	3 330	38 389 928	992 909
	2018	Alle aldre	Begge kjønn	Hele landet	3 276	44 366 508	980 896
	2019	Alle aldre	Begge kjønn	Hele landet	3 039	46 434 832	990 751

**Legemiddelverkets vurdering:**

Legemiddelverket anbefaler at saken kan gå videre til beslutning basert på EMA sin vurdering av innsendt dokumentasjon.

Saksnummer: 232-20 C

## Notat til Bestillerforum RHF

<b>Til:</b>	Bestillerforum RHF
<b>Fra:</b>	Statens legemiddelverk
<b>Dato:</b>	30.11.2020

### Bestilling fra 2017: ID2017\_081: Sunitinib (Sutent) - Adjuvant behandling til kirurgi hos pasienter med høy risiko for residiv av nyrecellekarsinom

#### Hva saken omhandler i korte trekk

Oppdrag gitt av Bestillerforum: Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for sunitinib (Sutent) som adjuvant behandling til kirurgi hos pasienter med høy risiko for residiv av nyrecellekarsinom.

Legemiddelverket har avdekket at firma har trukket søknad om markedsføringstillatelse for denne indikasjonsutvidelsen i EMA.

#### Bakgrunn for saken

Sutent er i dag godkjent for følgende indikasjoner:

- Sutent er indisert for behandling av ikke-opererbar og/eller metastatisk malign gastrointestinal stromal tumor (GIST) hos voksne etter at behandling med imatinib har sviktet på grunn av resistens eller intoleranse.
- Sutent er indisert for behandling av avansert/metastatisk nyrecellekarsinom (MRCC) hos voksne.
- Sutent er indisert for behandling av ikke-opererbar eller metastatisk, veldifferensiert pankreatisknevroendokrin tumor (pNET) med sykdomsprogresjon hos voksne.

Denne bestillingen er knyttet til en søknad om en ytterligere indikasjonsutvidelse.

#### Informasjon til Bestillerforum RHF om ID2017\_081:

Her ligger mer informasjon i saken og link til EMA sin beslutning for dette oppdraget:  
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/withdrawn-applications/sutent>

**Utdrag fra vurderingen i EMA:**

*..The CHMP considered that the evidence that Sutent delays the return of the cancer was not convincing. When data from patients at highest risk of cancer returning were looked at separately, the benefits of Sutent were still not convincing. In addition, the medicine has known side effects that affect patients' quality of life.*

*Therefore, at the time of the withdrawal, the CHMP was of the opinion that the benefits of Sutent in the treatment of patients at high risk of kidney cancer returning after surgery did not outweigh its risks..*

Virkestoffet omsetter for flere millioner i året og antall pasienter som mottar denne behandlingen er relativt stabil. Se nærmere salgstall under.

**Oppdrag på Nyemetoder for dette virkestoffet, med beslutning i Beslutningsforum:**

Ingen tidligere oppdrag på Nyemetoder vedrørende dette virkestoffet.

**Salg av legemiddelet**

Fra våre kilder, som er:

Tall fra farmastat (<https://farmastat.no> ) per september 2020:

	2015	2016	2017	2018	2019	2020
<b>Antall pakninger</b>						
L01XE04 SUNITINIB 30STK	1 195	1 041	956	1 380	1 228	644
<b>Omsetning i NOK</b>						
L01XE04 SUNITINIB 30STK	29 699 722	28 346 591	24 138 137	34 045 414	28 443 756	14 558 435

Databasen fra LIS (<https://sls.slmk.no>) viser at det er solgt **545 pakninger** til og med juli 2020.

Siste kilde er reseptregisteret (<http://www.reseptregisteret.no>), men den viser på den offentlige søkesiden kun salg til og med 2019.

					<i>Antall brukere</i>	<i>Omsetning i kroner NOK</i>	<i>Omsetning i doser (DDD)</i>
L01XE04	2016	Alle aldre	Begge kjønn	Hele landet	192	35 331 148	-
	2017	Alle aldre	Begge kjønn	Hele landet	177	30 692 566	-
	2018	Alle aldre	Begge kjønn	Hele landet	253	27 461 748	-
	2019	Alle aldre	Begge kjønn	Hele landet	187	29 248 650	-

**Legemiddelverkets vurdering:**

Legemiddelverket anbefaler at saken kan gå videre til beslutning basert på EMA sin vurdering av nytte risiko.

Saksnummer: 232-20 D

## Notat til Bestillerforum RHF

<b>Til:</b>	Bestillerforum RHF
<b>Fra:</b>	Statens legemiddelverk
<b>Dato:</b>	30.11.2020

### **Bestilling fra 2018: ID2018\_104 - Nivolumab (Opdivo) - Indikasjon XV -Kombinasjonsbehandling med ipilimumab (Yervoy) til førstelinjebehandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft hos pasienter med høy mutasjonsbyrde i tumor (TMB).**

#### **Hva saken omhandler i korte trekk**

Oppdrag gitt av Bestillerforum: Beslutning i Bestillerforum RHF (18.03.2019):

Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk i samarbeid med Folkehelseinstituttet for ID2018\_104 nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med ipilimumab (Yervoy) til behandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft hos pasienter med høy mutasjonsbyrde i tumor (TMB). Folkehelseinstituttet har ansvar for å gjennomføre vurderingen av relevant diagnostisk test.

Legemiddelverket har avdekket at firma har trukket søknaden om markedsføringstillatelse for denne indikasjonsutvidelsen i EMA.

#### **Bakgrunn for saken**

Opdivo har godkjent følgende indikasjon innenfor lungekreft:

- som monoterapi er indisert til behandling av lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft etter tidligere kjemoterapi hos voksne.
- Preparatet er også godkjent for flere indikasjoner, men disse nevnes ikke her.

Yervoy er godkjent med følgende indikasjon:

- som monoterapi er indisert til behandling av avansert (inoperabel eller metastatisk melanom hos voksne og ungdom over 12 år (se pkt. 4.4).
- i kombinasjon med nivolumab er indisert til behandling av avansert (inoperabel eller metastatisk) melanom hos voksne.

Sammenlignet med nivolumab som monoterapi gir kombinasjonen av nivolumab med ipilimumab en økning i progresjonsfri overlevelse (PFS) og total overlevelse (OS) kun hos pasienter med lav PD-L1-ekspresjon i tumor

Denne bestillingen er knyttet til en søknad om en ytterligere indikasjon for begge preparatene.

### Informasjon til Bestillerforum RHF om ID2018\_104

I denne saken, gikk ikke MT-prosedyren gjennom i EMA og MT er derfor trukket for gitt indikasjon i oppdraget. Se link for ytterligere informasjon.

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/withdrawn-applications/opdivo-2>,  
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/withdrawn-applications/yervoy>

### Utdrag fra vurderingen i EMA:

*..Based on the review of the information and the company's response to the Agency's questions, at the time of the withdrawal, the Agency had some concerns and its provisional opinion was that treatment with Opdivo and Yervoy together could not have been authorised for the treatment of non-small cell lung cancer that has not been treated previously.*

*During the study, the way it was set up changed substantially several times and there were concerns about how the company handled the data. In addition, there were inconsistencies in the study results for different groups of patients. Therefore, at the time of the withdrawal, the Agency's opinion was that it was not possible to come to reliable conclusions on effectiveness and, as a result, the Agency could not conclude that the benefits of Opdivo and Yervoy together in the treatment of non-small cell lung cancer outweighed the risks..*

### Oppdrag på Nyemetoder for Nivolumab med ulike lungekreft indikasjoner, med beslutning i Beslutningsforum:

#### ID2015\_006 og ID2015\_021

A) Beslutningsforum for nye metoder (24.10.2016)

Nivolumab (Opdivo) innføres ikke til andrelinjebehandling av avansert ikke-småcellet lungekreft av typen ikke-plateepitelkarsinom

B) Beslutningsforum for nye metoder (08.02.2016)

Nivolumab (Opdivo) innføres ikke til andrelinjebehandling av avansert ikke-småcellet lungekreft av typen plateepitelkarsinom.

#### ID2016\_075 – flere beslutninger

Beslutning i Beslutningsforum for nye metoder (12.12.2016):

- 1.Nivolumab (Opdivo) kan innføres til andrelinjebehandling av lokalavansert eller metastatisk PD-L1 positiv ikke-småcellet lungekreft
- 2.Det forutsettes at legemiddelet inngår i LIS-anbudet for legemidler til andrelinjebehandling av lokalavansert eller metastatisk PD-L1 positiv ikke-småcellet lungekreft
- 3.Det forutsettes at PD-L1-hemmeren med laveste pris skal brukes til behandling av den aktuelle pasientgruppen. Prisen må være lik eller lavere enn dagens pris for Pembrolizumab (Keytruda)

#### Beslutning i Beslutningsforum for nye metoder (09.06.2017):

- 1.Nivolumab (Opdivo) kan innføres til behandling av lokalavansert eller metastatisk PD-L1

positiv ikke-småcellet lungekreft etter førstelinjebehandling. Behandlingen bør kun tilbys pasienter med funksjonsstatus som er i tråd med ECOG1-status 0-1.

2. Ved valg av PD-1 hemmer skal gjeldende rangering etter LIS-anbud følges.

Beslutning i Beslutningsforum for nye metoder (18.12.2017)\*:

1. Nivolumab (Opdivo) skal nyttes på samme indikasjon som pembrolizumab (Keytruda) i behandling av lokalavansert eller metastatisk PD-L1 positiv ikke-småcellet lungekreft etter førstelinjebehandling.

2. Nivolumab (Opdivo) til behandling av lokalavansert eller metastatisk PD-L1 positiv ikke-småcellet lungekreft etter førstelinjebehandling skal kun tilbys pasienter med funksjonsstatus som er i tråd med ECOG-status 0-1.

\*Beslutningsforum for nye metoder drøftet i sitt møte 18.12.2017 sak om harmonisering av ordlyd i beslutningsformulering nivolumab (Opdivo) og pembrolizumab (Keytruda) til behandling av lokalavansert eller metastatisk PD-L1 positiv ikke-småcellet lungekreft

#### **ID2017\_092**

Beslutning i Beslutningsforum for nye metoder (02.02.2018)

Nivolumab (Opdivo) innføres ikke til behandling, etter førstelinjebehandling, av ikke-småcellet lungekreft av typen plateepitelkarsinom som ikke uttrykker PD-L1.

#### **ID2019\_022**

Beslutning i Beslutningsforum for nye metoder (18.11.2019):

1. Nivolumab (Opdivo) kan innføres til behandling av voksne pasienter med ikke-småcellet lungekreft av typen plateepitelkarsinom som ikke uttrykker PD-L1 og som tidligere har mottatt kjemoterapi.

2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.

3. Nivolumab (Opdivo) innføres ikke til behandling av voksne pasienter med ikke-småcellet lungekreft av typen ikke-plateepitelkarsinom som ikke uttrykker PD-L1 og som tidligere har mottatt kjemoterapi. For denne pasientgruppen synes helsegevinsten liten mens kostnadene ved bruk av nivolumab er betydelige.

#### **Oppdrag på Nyemetoder for Ipilimumab hvorav lungekreft indikasjon, med beslutning i Beslutningsforum:**

Ingen tidligere oppdrag på Nyemetoder vedrørende dette virkestoffet.

Et oppdrag til (ID2020\_056) er også gitt, der vi har mottatt dokumentasjon. Men saken er under behandling.

Virkestoffene samlet omsetter for mange millioner i året og antall pakninger er noe økende for Ipilimumab. For Nivolumab viser tallene et lavere antall pakninger, men det er sett imot tallene fra hele 2019. Se nærmere salgstall under.

#### **Salg av legemiddelet**

Fra våre kilder, som er:

Tall fra farmastat (<https://farmastat.no>) per september 2020:

	2015	2016	2017	2018	2019	2020
<b>Antall pakninger</b>						
<b>L01XC11 IPILIMUMAB</b>	<i>848</i>	<i>79</i>	<i>257</i>	<i>360</i>	<i>737</i>	<i>756</i>
<b>L01XC17 NIVOLUMAB</b>	<i>449</i>	<i>5 433</i>	<i>12 680</i>	<i>17 704</i>	<i>11 318</i>	<i>10 312</i>
<b>Omsetning i NOK</b>						
<b>L01XC11 IPILIMUMAB</b>	<i>67 068 436</i>	<i>6 731 485</i>	<i>19 402 962</i>	<i>26 623 720</i>	<i>56 553 653</i>	<i>44 581 681</i>
<b>L01XC17 NIVOLUMAB</b>	<i>4 364 796</i>	<i>60 668 798</i>	<i>129 116 376</i>	<i>176 483 965</i>	<i>216 614 123</i>	<i>231 457 056</i>

Databasen fra LIS (<https://sls.slmk.no>) viser at det er solgt **8 461 pakninger (561+ 7900)** til og med juli 2020.

**Legemiddelverkets vurdering:**

Legemiddelverket anbefaler at saken kan gå videre til beslutning basert på EMA sin vurdering av nytte risiko.

Saksnummer: 232-20 E

## Notat til Bestillerforum RHF

<b>Til:</b>	Bestillerforum RHF
<b>Fra:</b>	Statens legemiddelverk
<b>Dato:</b>	30.11.2020

### Bestilling fra 2018: ID2018\_127 - Macitentan (Opsumit) - Til behandling av inoperabel kronisk tromboembolisk pulmonal hypertensjon.

#### Hva saken omhandler i korte trekk

Oppdrag gitt av Bestillerforum: Forenklet metodevurdering (budsjett/kostnadsestimat og effekt) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for macitentan (Opsumit) til behandling av inoperabel kronisk tromboembolisk pulmonal hypertensjon.

Legemiddelverket har avdekket at firma har trukket søknad om markedsføringstillatelse for denne indikasjonsutvidelsen i EMA.

#### Bakgrunn for saken

Opsumit, er i dag godkjent for følgende indikasjon:

Brukes i monoterapi eller i kombinasjon, ved langvarig behandling av pulmonal arteriell hypertensjon (PAH) hos voksne pasienter i funksjonsklasse (FC) II til III.

Effekt er vist i en PAH-populasjon, inkludert idiopatisk og arvelig PAH, PAH relatert til bindevevssykdom, og PAH relatert til korrigert og ukomplisert medfødt hjertesykdom.

Denne bestillingen er knyttet til en søknad om en ytterligere indikasjon.

#### Informasjon til Bestillerforum RHF om ID2018\_127:

Preparatet fikk markedsføringstillatelse 20.12.2013 og ble innvilget på individuell refusjon. Legemidlet ble overført til sykehusfinansiering 01.01.2017.

Her ligger mer informasjon i saken og link til EMA sin beslutning for dette oppdraget:  
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/withdrawn-applications/opsumit>

**Utdrag fra vurderingen i EMA:**

*..Based on the review of the information and the company's responses to the Agency's questions, at the time of the withdrawal, the Agency had some concerns and its provisional opinion was that Opsumit could not have been authorised for the treatment of CTEPH.*

*The results of the main study were difficult to interpret, and there were several deviations from the study protocol which may have made the results less reliable. Therefore, at the time of the withdrawal, the Agency's opinion was that the company had not provided enough information to support the application for a change to the marketing authorisation of Opsumit..*

Virkestoffet omsetter for flere millioner i året og antall pasienter som mottar denne behandlingen er relativt stabil, litt økning. Se nærmere salgstall under.

**Oppdrag på Nyemetoder for dette virkestoffet, med beslutning i Beslutningsforum:**  
 Ingen tidligere oppdrag på Nyemetoder vedrørende dette virkestoffet.

**Salg av legemiddelet**

Fra våre kilder, som er:

Tall fra farmastat (<https://farmastat.no> ) per september 2020:

	2015	2016	2017	2018	2019	2020
<b>Antall pakninger</b>						
C02KX04 MACITENTAN 30ENPAC	826	1 192	1 456	1 608	1 752	1 219
<b>Omsetning i NOK</b>						
C02KX04 MACITENTAN 30ENPAC	19 815 992	28 599 389	33 065 519	35 151 684	38 299 596	26 647 950

Databasen fra LIS (<https://sls.slmk.no>) viser at det er solgt **1 081 pakninger** til og med juli 2020.

Siste kilde er reseptregisteret (<http://www.reseptregisteret.no>), men den viser på den offentlige søkesiden kun salg til og med 2019:

					<i>Antall brukere</i>	<b><i>Omsetning i NOK</i></b>	<i>Omsetning i doser (DDD)</i>
C02KX04	2016	Alle aldre	Begge kjønn	Hele landet	114	35 182 312	34 356
	2017	Alle aldre	Begge kjønn	Hele landet	144	42 255 012	44 109
	2018	Alle aldre	Begge kjønn	Hele landet	155	43 446 432	47 910
	2019	Alle aldre	Begge kjønn	Hele landet	168	45 887 764	51 808

**Legemiddelverkets vurdering:**

Legemiddelverket anbefaler at saken kan gå videre til beslutning basert på EMA sin vurdering av innsendt dokumentasjon.

Saksnummer: 233-20

## Notat til Bestillerforum RHF

<b>Til:</b>	Bestillerforum RHF
<b>Fra:</b>	Statens legemiddelverk
<b>Dato:</b>	3. desember 2020

**ID2018\_114, ID2019\_029: larotrectinib (Vitrakvi) for pasienter over 12 år som har lokalavansert eller metastatisk kreft med NTRK-fusjonspositive solide svulster hvor pasienten ikke har noen andre tilfredsstillende alternativer, ikke har mottatt tidligere behandling med NTRK-hemmer, eller til pasienter med NTRK- fusjonspositiv svulst hvor der kirurgisk reseksjon forventes å kunne resultere i alvorlig morbiditet.**

**Hva saken omhandler i korte trekk:**

Statens legemiddelverk foreslår å endre bestilling for ID2018\_114, ID2019\_029.

Dagens bestilling: En hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for larotrectinib (Vitrakvi) for pasienter over 12 år som har lokalavansert eller metastatisk kreft med NTRK-fusjonspositive solide svulster hvor pasienten ikke har noen andre tilfredsstillende alternativer, ikke har mottatt tidligere behandling med NTRK-hemmer, eller til pasienter med NTRK- fusjonspositiv svulst hvor der kirurgisk reseksjon forventes å kunne resultere i alvorlig morbiditet.

Legemiddelverket foreslår at Bestillerforum tar stilling til

- 1) å endre løp til pasienter over 12 år fra C-løp til D-løp.
- 2) å bestille metodevurdering for pasienter under 12 år i en egen bestilling.

### 1) Endre løp til bestilling ID2019\_029

Larotrectinib (Vitrakvi) til behandling av pasienter med solide tumorer med et nevrotrofisk tropomyosin-reseptorkinase (NTRK) fusjonsgen, ble bestilt som et C-løp for pasienter over 12 år.

**Begrunnelse for å endre bestilling for pasienter over 12år fra C til D-løp:**

Legemiddelverket jobber for tiden med en metodevurderingen av entrectinib (Rozlytrek) ([ID2019\\_119](#)). Larotrectinib og entrectinib har samme indikasjonsordlyd, omhandler dermed samme pasientgruppe og legemidlet har samme virkningsmekanisme.

Innledende vurderinger av larotrectinib tilsier at mange av vurderingene som vil bli beskrevet i rapporten til entrectinib også vil gjelde vurderingen av larotrectinib. Det anbefales derfor å se disse to metodevurderingene ([ID2019\\_029](#) og [ID2019\\_119](#)) i sammenheng. Dokumentasjonen som ble levert i disse to sakene deler også de samme hovedutfordringene som for eksempel at begge studiene mangler komparatorarm og informasjon om prognose for pasienter med NTRK-fusjoner.

Basert på innsendt dokumentasjon for larotrectinib, sammenholdt med dokumentasjonen for entrectinib, mener Legemiddelverket at det er mest hensiktsmessig å gjøre en oppsummering av den tilgjengelige dokumentasjonen og sammenligne denne med dokumentasjonen for entrectinib.

Et D-løp er mest hensiktsmessig, og Legemiddelverket anbefaler derfor at bestillingen til larotrectinib (Vitrakvi) endres til et D-løp.

### Forslag til ny bestillingsordlyd i ID2019\_029:

En forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader (D) sett i sammenheng med tilsvarende metodevurdering for entrectinib (Rozlytrek) ([ID2019\\_119](#)). gjennomføres ved Statens legemiddelverk for Vitrakvi (larotrectinib) til behandling av pasienter over 12 år med solide tumorer med et nevrotrofisk tropomyosin-reseptorkinase (NTRK) fusjonsgen, som har en sykdom som er lokalavansert, metastatisk eller hvor kirurgisk reseksjon sannsynligvis vil føre til alvorlig morbiditet, og hvor det ikke finnes noen tilfredsstillende behandlingalternativer. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

## 2) Ny separat bestilling til pasienter under 12 år

### Bakgrunn for saken

Larotrectinib (Vitrakvi) til behandling av pasienter med solide tumorer med et nevrotrofisk tropomyosin-reseptorkinase (NTRK) fusjonsgen, ble bestilt for pasientpopulasjonen over 12 år. Larotrectinib (Vitrakvi) har fått betinget MT for pasienter over og under 12 år.

Det er derfor ønskelig å bestille Larotrectinib (Vitrakvi) i tillegg til pasienter under 12 år. MT-innehaver har levert inn analyser for totalpopulasjonen som inkluderer voksne og barn. Legemiddelverket har allerede etterspurt separate analyser for pasienter under 12 år.

### Begrunnelse for å bestille en separat metodevurdering for pasienter under 12 år:

MT-innehaver har fått betinget MT for pasienter under 12 år.

Det er to ulike formål med behandling med larotrectinib:

- A. Livsforlengende og lindrende behandling hos pasienter med metastatisk sykdom. Gevinsten hentes ut i livforlengelse og bedre livskvalitet.
- B. Neo-adjuvant for å forhindre amputasjoner hos barn med sarkomer. Disse pasientene overlever i stor grad med dagens behandling, slik at gevinsten i stor grad er at man kan unngå amputasjoner eller annen lemlestende kirurgi.

Det er to ulike pasient populasjoner, som faller under A og B.

- A. Pasient populasjon A er stort sett voksne pasienter som ikke kan opereres. Disse faller under den [opprinnelige bestillingen](#). Denne populasjonen er sammenfallende med populasjonen som vurderes for entrectinib.
- B. Pasient populasjon B er i praksis barn med sarkomer som har amputasjon som eneste behandlingsmulighet. Dokumentasjonen fra MT-innehaver tyder på at larotrectinib kan føre til at barna unngår amputasjon eller har behov for mindre omfattende kirurgi. Denne pasient populasjonen finnes det per i dag ingen bestilling på. For å sikre at alle pasienter blir vurdert, vil denne vurderingen også omfatte barn med andre krefttyper enn sarkom.

Ettersom den [oppriinnelige bestillingen](#) bare dekker populasjon A, mener Legemiddelverket at det er hensiktsmessig å bestille en separat metodevurdering for pasienter under 12 år.

Videre mener Legemiddelverket de to pasient populasjonene (A+B) får sannsynligvis kvalitativ ulik type nytte av behandlingen med larotrectinib. En del andre land (Canada, England) har kommet fram til samme konklusjon og har også laget separate metodevurderinger for pasienter over og under 12 år.

Den leverte dokumentasjonen tillater ikke å etablere relativ effekt eller kvantifisere kostnadseffektivitet i en kostnad-nytte-analyse (C-løp) for barn. Det er derfor ønskelig å bestille et D-løp til pasienter under 12 år.

**Forslag til ny bestilling, det anbefales at denne bestillingen får et eget saksnummer:**

En forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader (D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for Vitrakvi (larotrectinib) til behandling av barn under 12 år med solide tumorer med et nevrotrofisk tropomyosin-reseptorkinase (NTRK) fusjonsgen, som har en sykdom som er lokalavansert, metastatisk eller hvor kirurgisk reseksjon sannsynligvis vil føre til alvorlig morbiditet, og hvor det ikke finnes noen tilfredsstillende behandlingsalternativer. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Saksnummer: 234-20

### Notat til Bestillerforum RHF

<b>Til:</b>	Bestillerforum RHF
<b>Fra:</b>	Prosjekt Verktøystøtte for Nye metoder
<b>Dato:</b>	04.12.2020

### Prosjekt Verktøystøtte for Nye metoder – Status og diskusjonspunkter i forbindelse med ny oppstart

#### Hva saken omhandler i korte trekk

Prosjektet Verktøystøtte for Nye metoder har startet opp igjen. Mandatet som ble godkjent i Bestillerforum RHF ved forrige prosjektoppstart er revidert og prosjektet er forlenget til 6 måneder. Bestillerforum RHF er også i revidert mandat foreslått som styringsgruppe for prosjektet. Det er behov for å diskutere og forankre styringsmodellen for prosjektet.

#### Bakgrunn for saken

Målet med konseptfasen i prosjektet Verktøystøtte er å utrede alternativer og anbefale forslag til løsning for ny verktøystøtte, inklusive nettside, til Nye metoder. Prosjektet startet opp i mars 2020, men ble satt på vent på grunn av koronasituasjonen. Bestillerforum RHF har bedt om at prosjektet startes opp igjen. I forbindelse med ny oppstart ønsker prosjekteier (Jan Frich) å diskutere styringsmodell og styringsgruppens rolle og ansvar.

#### Status

Revidert konseptmandatet (v1.1) er godkjent i avdeling e-helse og teknologi i Helse Sør-Øst RHF. Prosjektleder startet opp medio november 2020 (Hege Fredhall) og videre bemanning pågår. Planlagt sluttdato for prosjektet er mai 2021. Planlegging av konseptfasen pågår. Interessentanalyse og risikovurdering er underarbeidelse, samt at planlegging av informasjonsinnhenting og behovskartlegging er igangsatt. Statusrapport utarbeides månedlig og vil legges ved møter i Styringsgruppen.

#### Diskusjonspunkter

1. Bestillerforum RHF som styringsgruppe – beslutningsstruktur, rolleavklaring

#### Vedlegg

1. Mandat Verktøystøtte for Nye metoder (v1.1)
2. Statusrapport Verktøystøtte Nye metoder per 04.12.2020

# Statusrapport Verktøystøtte for Nye metoder

November 2020

## Overordnet prosjektstatus denne perioden.

Prosjektet startet opp medio november og er bemannet med prosjektleder og fagressurser fra sekretariatet for Nye metoder.

Mandatet er revidert og konkretisert med leveranser, avhengigheter og konsepter som skal utredes. Mandatet (v1.1) er godkjent av Teknologi og e-helse.












Gjennomføring av konseptfasen er under planlegging. Rapportering og oppfølging i dialogmøter med e-helse er avklart. Arbeid med risikovurderinger og interessentanalyse- og kommunikasjonsplan pågår.

## Viktigste identifiserte gap, avvik eller avhengigheter ift. plan siden forrige rapporteringsperiode.

- Ingen

## Viktigste gjennomførte leveranser denne rapporteringsperioden.

- 1) Revidert mandat og oppdatert til ny mal. Konkretisert leveranser, avhengigheter og konsepter som skal utredes
- 2) Utlyst arkitektstilling og mottatt tilbud
- 3) Avholdt to dialogmøter med e-helse og avklart rapportering og oppfølging
- 4) Påbegynt planlegging av konseptfasen
- 5) Utarbeidet periodisert budsjett
- 6) Utarbeidet risikovurderinger
- 7) Påbegynt interessentanalyse- og kommunikasjonsplan

Utvikling i prosjektstatus siden forrige måned	Status per		Kommentarer ved endret status siden forrige rapporteringsperioden
		Nov 20	
			 Som planlagt  Mindre avvik  Større avvik
<b>Overordnet status</b>		 Grønn	Oppstart og planlegging av konseptfasen pågår. God fremdrift i oppstartfasen
<b>Interessent involvering</b>		 Grønn	Omfattende interessentbilde. Plan for involvering av interessenter prioritert i oppstartsfasen
<b>Fremdrift</b>		 Grønn	God fremdrift i oppstartsfasen.
<b>Kostnad</b>		 Grønn	I henhold til budsjett.
<b>Omfang</b>		 Grønn	Omfang som definert i mandat. Omfang på kartlegging av arbeidsprosesser og innhenting av behov er under planlegging.
<b>Risiko</b>		 Gul	Vurderes til gult da det er et omfattende interessentbilde og manglende identifisering av avhengigheter og systemer som er i bruk hos andre aktører kan føre til mangelfull kartlegging av behov
<b>Ressurser</b>		 Grønn	Prosjektet er planlagt med intern prosjektleder og innleid arkitekt full tid i hele prosjektperioden. Bemanning av arkitekt pågår.
<b>Gevinstrealisering</b>		 Grønn	Arbeid med kartlegging av gevinster prioriteres i oppstartsfasen.

## Viktigste planlagte leveranser, dokumentasjon, avklaringer kommende rapporteringsperioden.

- 1) Tidsplan for gjennomføring av konseptfasen
- 2) Bemanning med arkitekt
- 3) Ferdigstille interessentanalyse- og kommunikasjonsplan
- 4) Planlegge intervjuer/workshops for prosess- og behovskartlegging