

Innkalling til møte i Bestillerforum for nye metoder

Sted: Video-/telefonkonferanse

Tidspunkt: Mandag 30. august kl. 13:15-14:45

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

Kopi: Randi Midtgard Spørck, fagdirektørsekretariatet, Helse Nord RHF
Barbra Schjoldager Frisvold, Sekretariatet Nye metoder
Ellen Nilsen, Sekretariatet Nye metoder
Helene Öorthagen, Sekretariatet Nye metoder
Karianne Mollan Tvedt, Sekretariatet Nye metoder
Michael Vester, Sekretariatet Nye metoder

Agenda:

Velkommen v/leder av Bestillerforum for nye metoder Fagdirektør Björn Gustafsson

Saksnummer	Sakstittel	Type sak
Sak 145-21	Protokoll fra møte 21. juni 2021.	<i>Til godkjenning.</i>
Sak 146-21	Forslag: ID2021_076 Velmanase alfa (Lamzede) til behandling av ikke-nevrologiske manifestasjoner hos pasienter med mild til moderat alfamannosidose - Revurdering.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 147-21	Forslag: ID2021_103 Budesonid (Jorveza) til vedlikeholdsbehandling av eosinofil øsofagitt.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 148-21	Metodevarsel: ID2021_089 Fluocinolonacetamid (Iluvien) til behandling av synsreduksjon i	<i>Til drøfting.</i>

NYE METODER

	forbindelse med kronisk diabetisk makulødem (DMO) som vurderes utilstrekkelig mottakelig for tilgjengelige terapier	
Sak 149-21	Metodevarsel: ID2021_090 Fluocinolonacetonid (Iluvien) til forebygging av tilbakefall av tilbakevendende ikke-infeksiøs uveitt som rammer øyets bakre segment.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 150-21	Metodevarsel: ID2021_091 Cytarabin / Daunorubicin (Vyxeos liposomal) til behandling ved relapserende eller refraktær akutt myelogen leukemi (AML) hos barn.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 151-21	Metodevarsel: ID2021_093 Tofacitinib (Xeljanz) til behandling av aktiv ankyloserende spondylitt hos voksne som ikke har respondert tilfredsstillende på konvensjonell behandling.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 152-21	Metodevarsel: ID2021_094 Selinexor (Nexpovio) i kombinasjonsbehandling med bortezomib og deksametason til voksne med myelomatose som har mottatt minst en tidligere behandling.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 153-21	Metodevarsel: ID2021_095 Risankizumab (Skyrizi) til behandling av voksne med aktiv psoriasisartritt.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 154-21	Metodevarsel: ID2021_096 Enfortumab vedotin til behandling av voksne med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom, som tidligere har blitt behandlet med platinumbasert kjemoterapi og PD-1-/PD-L1-hemmer.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 155-21	Metodevarsel: ID2021_097 Inebilizumab til behandling av voksne med neuromyelitis optica-spektrumforstyrrelser.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 156-21	Metodevarsel: ID2021_098 Human normal immunglobulin (Hizentra) til behandling av symptomatisk sekundær immunsvikt uansett årsak	<i>Til drøfting.</i>
Sak 157-21	Metodevarsel: ID2021_099 Diroksimelfumarat til behandling	<i>Til drøfting.</i>

NYE METODER

	av relapserende remitterende multippel sklerose (RRMS).	
Sak 158-21	Metodevarsel: ID2021_100 Eptinezumab til profylakse mot migrene hos voksne pasienter.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 159-21	Metodevarsel: ID2021_101 Baricitinib (Olumiant) til behandling av sykehusinnlagte covid-19 pasienter ≥ 10 år som har behov for oksygenbehandling.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 160-21	Bruk av «continuous glucose monitoring» (CGM) til diabetespasienter over 18 år. Notat fra interregionale fagdirektører.	<i>Til drøfting</i>
Sak 161-21	ID2014_022 Autolog Stamcelletransplantasjon til behandling av multippel sklerose (MS). Kartleggingsoversikt fra Folkhelseinstituttet.	<i>Til drøfting</i>
Sak 162-21	Spinraza til voksne (ID2020_031) og spinraza til barn (ID2017_001). Orienteringsnotat fra Sykehusinnkjøp HF	<i>Til orientering</i>
Sak 163-21	ID2018_114, ID2019_029, ID2020_115 Larotrectinib (Vitrakvi) til behandling av barn under 12 år og for pasienter over 12 år som har lokalavansert eller metastatisk kreft med NTRK- fusjonspositive solide svulster. Innspill fra firma.	<i>Til drøfting</i>
Sak 164-21	ID2021_063 Artesunat til behandling av alvorlig malaria. Nytt metodevarsel. Notat fra sekretariatet for Nye metoder.	<i>Til orientering</i>
Sak 165-21	ID2021_092 Pirfenidon (Esbriet) til behandling av uklassifiserbar idiopatisk interstitiell lungesykdom. MT trukket. Notat fra sekretariatet for Nye metoder.	Til orientering
Sak 166-21	Presisering av oppdrag fra Bestillerforum til Statens legemiddelverk. ID2019_066, ID2020_083, ID2019_068, ID2021_048. Notat fra Sekretariatet for Nye metoder	<i>Til orientering</i>
Sak 167-21	ID2019_108- Asfotase alfa (Strensiq) - Langtids enzymstatningsbehandling hos	<i>Til drøfting</i>

NYE METODER

	pasienter med hypofosfatasi med pediatrisk symptomdebut for å behandle skjelettmanifestasjoner av sykdommen. Notat fra Statens legemiddelverk.	
Sak 168-21	ID2020_029 Elexakaftor, tezakaftor og ivakaftor (Kaftrio) - Kombinasjonsbehandling av cystisk fibrose hos pasienter ≥ 12 år som har minst en F508del- mutasjonen i cystisk fibrose transmembran konduktansregulator (CFTR)- genet, uavhengig av mutasjonsstatus i det andre allelet. Notat fra interregionale fagdirektører / Sekretariatet for Nye metoder. Til drøfting.	<i>Til drøfting</i>
Sak 169-21	Eventuelt	

Bestillerforum for nye metoder

21.06.2021

man 21 juni 2021, 14:15 - 15:45

Deltakere

Björn Gustafsson, Baard-Christian Schem, Geir Tollåli, Lars Eikvar, Hege Wang, Ingvild Grendstad, Elisabeth Bryn, Camilla Hjelm, Kirsti Hjelme, Asbjørn Mack, Kjetil Brurberg, Martin Lerner, Eva Godske Friberg, Øystein Kydland, Gunn Fredriksen, Hanne Husom Haukland, Ole Tjomsland, Ellen Nilsen, Helene Orthagen, Karianne Mollan Tvedt, Barbra Schjoldager Frisvold, Michael Vester, Anne Forus (sak 127-21)

Møteprotokoll

Sak 126-21 Protokoll fra møte 31. mai 2021. Til godkjenning.

Beslutning

Protokoll fra møtet 31.05.2021 ble godkjent. Protokollen er publisert.

Sak 127-21 Forslag ID2021_074 Digital veiledningsløsning for gravide – om fosterdiagnostikk, NIPT Til drøfting.

Bestillerforum for nye metoder vurderer at dette forslaget ligger utenfor mandatet til Nye metoder.

Bestillerforum henviser til Helsedirektoratets oppdrag (jf. Tildelingsbrev fra Helse- og omsorgsdepartementet) om å utarbeide informasjon om NIPT-tilbudet til helsepersonell i primærhelsetjenesten og brukere/befolkning.

Beslutning

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

Sak 128-21 Metodevarsel ID2021_075 Transkutan vagusnervestimulering ved klasehodepine Til drøfting.

Beslutning

En hurtig metodevurdering gjennomføres ved Folkehelseinstituttet for gammaCore til behandling ved klasehodepine.

Sak 129-21 Metodevarsel ID2021_077 Tecovirimat til behandling av ortopoxvirussykdom. Til drøfting.

Dette er et beredskapslegemiddel.

Bestillerforum for nye metoder henviser til spesialisthelsetjenestens nasjonale lager for beredskapslegemidler som Helse Vest RHF har oppdrag om å etablere. Bestillerforum ber om at sekretariatet for Nye metoder oversender metodevarselet til Helse Vest RHF ved postmottak for videre håndtering.

Beslutning

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

Sak 130-21 Metodevarsel ID2021_078 Sacituzumab govitecan til behandling av pasienter med metastatisk trippelnegativ brystkreft som har mottatt minst to tidligere behandlinger for metastatisk sykdom. Til drøfting.

Beslutning

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for sacituzumab govitecan til behandling av pasienter med metastatisk trippelnegativ brystkreft som har mottatt minst to tidligere behandlinger for metastatisk sykdom. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 131-21 Metodevarsel ID2021_079 Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med lenvatinib (Kispalyx) til førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom (RCC) hos voksne. Til drøfting.

Det er avklart at legemiddelet kan konkurrere med andre legemidler i anbud. Bestillerforum for nye metoder ser på bakgrunn av dette behov for en forenklet metodevurdering løp A.

Beslutning

En forenklet metodevurdering med en vurdering av effekt, sikkerhet og helseøkonomi (løp A) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med lenvatinib (Kispalyx) til førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom (RCC) hos voksne. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 132-21 Metodevarsel ID2021_080 Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med lenvatinib (Lenvima) til behandling av voksne pasienter med avansert endometriekreft, som har sykdomsprogresjon etter tidligere systemisk behandling og (...) Til drøfting.

Beslutning

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med lenvatinib (Lenvima) til behandling av voksne pasienter med avansert endometriekreft, som har sykdomsprogresjon etter tidligere systemisk behandling og ikke er aktuelle for kurativ kirurgi eller strålebehandling. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 133-21 Metodevarsel ID2021_081 Nivolumab (Opdivo) til adjuvant behandling av voksne med muskelinfiltrerende urotelialt karsinom med høy risiko for tilbakefall etter gjennomgått cystektomi. Til drøfting.

Beslutning

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for nivolumab (Opdivo) til adjuvant behandling av voksne med muskelinfiltrerende urotelialt karsinom med høy risiko for tilbakefall etter gjennomgått cystektomi. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 134-21 Metodevarsel ID2021_082 Maralixibat til behandling av progressiv familiær intrahepatisk kolestase type 2. Til drøfting.

Beslutning

En forenklet metodevurdering med en oppsummering av effekt og sikkerhet (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for maralixibat til behandling av progressiv familiær intrahepatisk kolestase type 2. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 135-21 Metodevarsel ID2021_083 Arimoclomol til behandling av Niemann-Picks sykdom type C (NPC). Til drøfting.

Beslutning

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for arimoclomol til behandling av Niemann-Picks sykdom type C (NPC). Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 136-21 Metodevarsel ID2021_084 Tepotinib til behandling av voksne pasienter med avansert, ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med endringer i MET ekson 14. Til drøfting.

Bestillerforum for nye metoder ser på det nåværende tidspunkt ikke behov for å bestille en metodevurdering på tilhørende diagnostikk.

Beslutning

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for Tepotinib til behandling av voksne pasienter med avansert, ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med endringer i MET ekson 14. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 137-21 Metodevarsel ID2021_085 Upadacitinib (Rinvoq) til behandling av moderat til alvorlig atopisk eksem hos voksne og ungdom ≥12 år som er aktuelle for systemisk behandling. Til drøfting.

Beslutning

En forenklet metodevurdering med en vurdering av effekt og sikkerhet (løp B) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for upadacitinib (Rinvoq) til behandling av moderat til alvorlig atopisk eksem hos voksne og ungdom ≥12 år som er aktuelle for systemisk behandling. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 138-21 Intervensjoner for benign prostatahyperplasi. ID2018_052 og ID2020_017. EUnetHTA-rapport. Oversiktsnotat fra Sekretariatet for Nye metoder, notat fra Folkehelseinstituttet, innspill fra fagmiljøer og innspill fra et firma. Til drøfting.

Bestillerforum for nye metoder ser på nåværende tidspunkt ikke behov for å gi ytterligere oppdrag om metodevurdering innenfor området benign prostatahyperplasi. Initiativ bør komme fra helsetjenesten. Bestillerforum anmoder om at helseforetakene gjennomfører mini-metodevurderinger når de tar i bruk nye behandlingsmetoder, inkludert teknikker som er basert på videreutvikling av etablerte behandlingsmetoder.

Beslutning

Oppdrag ID2020_017_Transuretral mikrobølgebehandling (TUMT) til behandling av benign prostatahyperplasi kompletteres med kostnadsdata fra Folkehelseinstituttets møtenotat til Bestillerforum og sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Oppdrag ID2018_052_Fotoselektiv vaperisering til behandling av benign prostatahyperplasi avbestilles. EUnetHTA-rapporten viser at data om effekt og sikkerhet gir ufullstendig grunnlag for å prioritere mellom ulike teknikker.

Sak 139-21 ID2018_017 Venetoklaks (Venclyxto) i kombinasjon med rituksimab til behandling av kronisk lymfatisk leukemi (...). Innspillsskjema fra firma. Til drøfting.

Bestillerforum for nye metoder vurderer at det er grunnlag for å opprettholde bestillingen i ID2019_096 selv om venetoklaks nå kan benyttes til pasienter med 17p-delesjon/TP53-mutasjon og/eller 11q-delesjon i førstelinjebehandling av KLL. Avgrensingen av beslutningen i ID2018_017 var knyttet til at metodevurderingen ikke inneholdt en vurdering av hvorvidt sekvensiell behandling med flere linjer med BTK- og BCL-2-hemmere oppfylte prioriteringskriteriene.

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder opprettholder tidligere beslutninger og oppdrag for metodene ID2018_017 og ID2019_096.

Bestillingsordlyden i ID2019_096 endres til «En hurtig metodevurdering med en kostnad- nytte-vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for venetoklaks (Venclyxto) i kombinasjon med rituksimab (VR) til behandling av voksne pasienter med KLL som tidligere har mottatt minst en behandling, spesifisert til der tidligere behandling har vært med BTKeller BCL-2-hemmer.»

Sak 140-21 ID2018_093 Lanadelumab (Takhzyro) til behandling av arvelig angioødem. Innspill fra fagmiljø. Til drøfting.

Beslutning

Metoden var til ny vurdering i Beslutningsforum for nye metoder 21. juni 2021. Sekretariatet for Nye metoder svarer ut henvendelsen i henhold til siste beslutning.

Sak 141-21 Presisering av oppdrag fra Bestillerforum til Statens legemiddelverk. Notat fra Sekretariatet for Nye metoder. Til orientering

Sykehusinnkjøp HF, LIS bekrefter at de har undersøkt med spesialistgruppen og at ID2021_013 bimekizumab og ID2021_014 filgotinib bør gå som B-løp.

Beslutning

En forenklet metodevurdering med en vurdering av effekt og sikkerhet (løp B) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for bimekizumab til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne pasienter. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS. (ID2021_013)

En forenklet metodevurdering med en vurdering av effekt og sikkerhet (løp B) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for filgotinib (Jyseleca) til behandling av ulcerøs kolitt. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS. (ID2021_014)

Sak 142-21 ID2020_073 Fostemsavir til behandling av multilegemiddel-resistent hiv-1- infeksjon (...) Notat fra Sekretariatet for Nye metoder og SLV. Til orientering.

Bestillingsordlyden oppdateres i henhold til indikasjon i godkjent preparatomtale.

Beslutning

En forenklet metodevurdering med en oppsummering av effekt og sikkerhet (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for fostemsavir til behandling av multilegemiddelresistent hiv-1-infeksjon, i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler, som det ellers ikke er mulig å etablere et suppressivt antiviralt regime for. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 143-21 ID2020_031 Spinraza til voksne og ID2017_001 Spinraza til barn. Sak fra Interregionalt fagdirektørmøte. Til drøfting.

Firma har kommet med et pristilbud, men den tilbudte prisen fører fortsatt ikke til at behandlingen kan vurderes som kostnadseffektiv.

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder opprettholder beslutningene for ID2020_031 (Bestillerforum 22.03.2021) og for ID2017_001 (Bestillerforum 15.02.2021). Det legges til informasjon fra beslutning i interregionalt fagdirektørmøte 10. juni 2021, pkt 3 i disse to bestillingene:

Sakene skal ikke vurderes innenfor ordningen for særskilt små pasientgrupper, med særlig alvorlig tilstand, fordi antallet pasienter som mottar denne behandlingen er høyere enn grensen for små pasientgrupper som er satt til 50.

Bestillerforum for nye metoder ber Sykehusinnkjøp HF, LIS komme tilbake til Bestillerforum i neste møte (august) med en status for prisforhandlingene.

Sak 144-21 Eventuelt

Det var ingen saker til eventuelt.

Saksnummer 146-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_076 Velmanase alfa (Lamzede) til behandling av ikke-nevrologiske manifestasjoner hos pasienter med mild til moderat alfa-mannosidose - revurdering (forslag)

Kort om metoden fra forslaget:

- Forslagsstiller er Chiesi (leverandør).
- Velmanase alfa (Lamzede) ble godkjent av EMA i mars 2018. Beslutningsforum for nye metoder besluttet 17.12.2018 å ikke innføre metoden ([ID2017_119](#)).
- Firma viser til at de har utarbeidet et nytt pristilbud og en ny cost-effectiveness modell basert på baseline- og effektdata studieprogram og nye publikasjoner, samt norske kostnader for assistanse/bemanning i bolig for alfa-mannosidosepasienter.
- Alfa-mannosidose er en sjelden, arvelig og alvorlig stoffskiftesykdom som skyldes mangel på enzymet alfa-mannosidase. Hovedtrekkene er immunsvikt, skjelettabnormaliteter, nedsatt hørsel, gradvis svekkelse av mentale funksjoner og tale, og ofte perioder av psykose. Motoriske funksjonsforstyrrelser inkluderer muskelsvakhet, leddmisdannelser og ataksi.
- Den langsiktige prognosen er dårlig. En langsam progresjon av nevromuskulære og skjelettrelaterte plager gjør de fleste pasienter avhengige av rullestol.
- Det finns i dag ingen behandling i Norge, annet enn «Best Supportive Care» for pasienter som ikke kan gjennomgå en hematopoetisk stamcelletransplantasjon (HSCT).
- Studier har vist at behandling med velmanase alfa (Lamzede) gir en reduksjon av opphopning av mannoserike oligosakkarider og infeksjoner, forbedring av funksjonelle parametere samt forbedring av livskvalitet. Dette kan lede til en reduksjon av pasientenes behov for hjelp/assistanse og helsehjelp, en minskning av de pårørendes byrde samt en forbedring av livskvalitet. På kommunenivå kan det gi kostnadsreduksjon.
- Hurtig metodevurdering 2018 og avgjørelsen i Beslutningsforum 17.12.2018 var i følge forslaget basert på en eksplorativ analyse av kostnadseffektivitet gjennomført av Legemiddelverket. Den eksplorative analysen ble basert på antagelser fra kliniske eksperter (i UK) snarere enn på data fra Lamzede-studiene og LV vurderte resultatene som usikre og ikke troverdige.
- Firma oppgir at de har utviklet en ny kostnadseffektivitetsmodell som baseres på data fra Lamzede-studier inklusive nye publikasjoner og data på norske alfa-mannosidosespesifikke kostnader.
- Firma har et nytt pristilbud som sammen med en «stopping rule» analyseres i den nye modellen og resultatene peker mot at Lamzede skulle kunne innføres.

Egnethetsvurdering fra Statens legemiddelverk (hele vurderingen er vedlagt)

- I metodevurderingen av velmanase alfa (Lamzede) ID2017_119, var det pga. lav kvalitet på innsendt dokumentasjon, ikke mulig å etablere en troverdig kostnad-effektbrøk. Legemiddelverket utførte en eksplorativ analyse, som viste at kostnad per QALY (IKER) var på om lag 14 mill. kr.
- Basert på effektdata og nye publikasjoner oppgitt av Chiesi finner Legemiddelverket det lite sannsynlig at en ny modell vil klare å etablere en troverdig IKER. Det er også nødvendig med en vesentlig prisreduksjon for at prioriteringskriteriene skal være oppfylt, og en ny modell vil ikke endre på dette.

NYE METODER

- Inkludering av norske kostnader for assistanse/bemannings utover det som ble inkludert ved forrige metodevurdering, vil sannsynligvis ikke gi en kostnadseffektiv IKER. Pasienter som får behandling med velmanase alfa vil mest sannsynlig også trenge assistanse og hjelpemidler på linje med pasienter som ikke mottar velmanase alfa.
- De fleste oppgitte referansene i det foreliggende forslaget er eldre publikasjoner og effektdata som var tilgjengelig ved forrige metodevurdering. Ut fra presentert materiale, fremstår det som ingen vesentlig endring i kvalitet på effektdata.
- Legemiddelverket vurderer det som lite hensiktsmessig å gjøre en revurdering av metoden pga. lav kvalitet på effektdata og følgelig begrenset med evidens for at prioriteringskriteriene er oppfylt, siden den opprinnelige beslutningen. Legemiddelverket vurderer at konklusjonen fra forrige metodevurdering fremdeles består:

«... Dokumentasjonsgrunnlaget for den helseøkonomiske analysen var av for dårlig kvalitet til å kunne belyse kostnadseffektiviteten til velmanase alfa på en troverdig måte. Imidlertid er alfa mannosidose en sykdom som rammer svært sjelden, og det kan ikke forventes at det fremkommer nye kliniske studie data som er egnet som grunnlag for å lage en robust helseøkonomisk analyse. Legemiddelverket utelukker ikke at enkelte pasienter kan ha god respons av velmanase alfa. Det finnes per i dag ingen annen sykdomsmodifiserende behandling for alfa mannosidose. Dette taler for at det kan legges til grunn andre skjønnsmessige vurderinger som verdighet, budsjettmessige konsekvenser og usikkerhet i beslutning om innføring av legemiddelet ...»

Innspill fra klinikere (vedlagt)

- Innspill fra to klinikere.
- Innspillet peker på at grunnberegningene for QALY i forrige runde ikke tok tilstrekkelig inn kostnadene ved sykdommen ubehandlet.
- Det vises til en beregning av kostnader for en representativ, ubehandlet voksen pasient som antas å være 3,5 millioner kroner per år inkludert personlig assistent, bolig, helsekostnader/operasjoner mv.
- En pasient behandlet med Velmanase fra ung alder antas ikke å trenge disse økonomiske støtteordningene.
- Kostnadene av de menneskelige lidelsene for pasienten og omgivelsene inngår ikke, men modellen for sykdomskostnader er her inadekvat.
- Ber om at medikamentvurderingen tar hensyn til denne typen kostnader.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Faglig innspill: Pasientgruppen har en alvorlig og progredierende sykdom som nå ikke har noen effektiv behandling. Det er derfor behov for å vurdere metoden på ny. Det bør prioriteres å få vurdert kostnad nytte med den informasjon og pris som foreligger nå. Det er avgjørende at det innføres kriterier for start og stopp ved innføring av dette legemiddelet. Videre bør bruken i størst mulig grad inngå i studier da pasientgruppen er liten og studier så langt ikke har hatt mulighet til å se på langtidseffekter av behandling.

NYE METODER

Samlet vurdering/prioritering: Metodevurdering anbefales, langtidseffekt må dokumenteres gjennom studier

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 retningslinjer påvirkes.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene fra 1.2.2018.

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	Patrick Svarvar
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Chiesi Global Rare Diseases Nordics
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	+46709651035
Dato for innsending av forslag	2021-05-06

Opplysninger om metoden som foreslås

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

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

Innføring av Lamzede® (velmanase alfa) i spesialisthelsetjenesten for behandling av alfa-mannosidose-pasienter.

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Lamzede® (velmanase alfa), enzymerstatningsterapi for behandling av ikke nevrologiske manifestasjoner hos pasienter med mild til moderat alfa-mannosidose.

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

Lamzede® (velmanase alfa) er godkjent av EMA siden mars 2018, men pasienter i Norge har ennå ikke tilgang til behandling med Lamzede.

Chiesi har et pristilbud og Chiesi har utviklet en helt ny cost-effectiveness model basert på baseline- og effektdata fra Lamzede® studieprogram og nye publikasjoner, samt norske kostnader for assistanse/bemannings i bolig for alfa-mannosidospasienter.

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.*

Det finns idag ingen behandling i Norge, annet enn «Best Supportive Care» for de pasienter med den ultra-uvanlige sykdommen alfa-mannosidose, som ikke kunne gjennomgå en hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT). Lamzede® (velmanase alfa) er godkjent av EMA sidan mars 2018 og bør derfor gjøres tilgjengelig for alfa-mannosidopasienter i Norge.

Beslutningsforum for nye metoder besluttet (17.12.2018) å ikke innføre Lamzede®. Chiesi har nå et nytt pristilbud og har utviklet en ny cost-effectiveness model for å kunne analysere pristilbudets effekt på kostnadseffektiviteten.

*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?)

Det finnes per i dag ingen annen sykdomsmodifiserende behandling mot alfa-mannosidose. Dagens behandling består av individuelt tilpassede symptomlindrende støttebehandling, BSC.

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

Eventuelle kommentarer til bruken av metoden:

To norske pasienter har deltatt i det kliniske utprøvningsprogrammet og, innenfor rammen for studien, blitt behandlet på en klinikk i København dit de har reist hver uke, under 8 års tid, for infusjon. Som en følge av COVID-19 har pasientene ikke kunnet reise til København og de har dessverre derfor vært uten behandling siden august 2020.

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:

Lamzede® (velmanase alfa) anvendes idag ikke i Norge.

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

☐ ☒

Angi eventuelt hvilke og kommenter eventuelt behov for endringer:

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

☐ ☒

Angi eventuelt type strålekilde, utstyr og stråleeksponering:

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

Behandlingen gjelder pasienter med mild til moderat alfa-mannosidos og skal utføres under tilsyn av en lege med erfaring innen håndtering av pasienter med alfa-mannosidose eller med administrasjon av andre enzymerstatningsterapier (ERT). Administrasjon av Lamzede® (velmanase alfa) skal utføres av helsepersonell med kunnskap om håndtering av ERT og medisinske nødstilfeller.

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

Alfa-mannosidose er en sjelden, arvelig og alvorlig stoffskiftesykdom som skyldes mangel på enzymet alfa-mannosidase. Hovedtrekkene er immunsvikt (manifestert ved tilbakevendende infeksjoner, spesielt i det første tiåret av livet), skjelettanomaliteter, nedsatt hørsel, gradvis svekkelse av mentale funksjoner og tale, og ofte perioder av psykose. Motoriske funksjonsforstyrrelser inkluderer muskelsvakhet, leddmisdannelser og ataksi. Pasientene har dessuten spesielle ansiktsskjennetegn.

Den langsiktige prognosen er dårlig. En snikende, langsom progresjon av nevromuskulære og skjelettrelaterte plager gjør de fleste pasienter avhengige av rullestol. Symptomer og alvorlighetsgrad varierer betydelig mellom pasienter, men ingen er fullstendig selvhjulpne.

Forventet effekt

Studier har vist at behandling med Lamzede® (velmanase alfa) gir en reduksjon av opphopning av mannoserike oligosakkarider og infeksjoner, forbedring av funksjonelle parametere (så som hørsel, bevegelse, lungefunksjon, etc.) samt forbedring av livskvalitet. Dette kan lede til en reduksjon av pasientenes behov for hjelp/assistanse, en minskning av de pårørendes byrde samt en forbedring også av deres livskvalitet. På kommunenivå kan det gi en kostnadsreduksjon for personlig assistanse, pleie og bemanning i bolig.

Sikkerhet og bivirkninger

De vanligste bivirkningene av Lamzede® (velmanase alfa) er vektøkning (18 %), infusjonsrelaterte reaksjoner (9 %), diaré (12 %), hodepine (9 %), artralgi (9 %), økt appetitt (6 %) og smerter i ekstremitetene (6 %).

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Det vites om 4 pasienter som har behov for behandling:

- 2 pasienter som deltar i studien rhLAMANO9 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01908725)
- 2 pasienter som nettopp har blitt godkjent til medfølgende bruksprogram av Legemiddelverket.no.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

- Administrering av infusjonsbehandling 1 gang per uke per pasient.
- Kostnader for Lamzede® (velmanase alfa).
- Reduksjon av kostnader for behandling av infeksjoner og andre ikke-nevrologiske symptomer.

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

Adam, J., et al., Disease progression of alpha-mannosidosis and impact on patients and carers - A UK natural history survey. *Mol Genet Metab Rep*, 2019. 20: p. 100480.

Beck, M., et al., Natural history of alpha mannosidosis a longitudinal study. *Orphanet J Rare Dis*, 2013. 8: p. 88.

Borgwardt, L., et al., Efficacy and safety of Velmanase alfa in the treatment of patients with alpha-mannosidosis: results from the core and extension phase analysis of a phase III multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *J Inherit Metab Dis*, 2018. 41(6): p. 1215-1223.

Borgwardt, L., et al., Enzyme replacement therapy for alpha-mannosidosis: 12 months follow-up of a single centre, randomised, multiple dose study. *J Inherit Metab Dis*, 2013. 36(6): p. 1015-24.

Borgwardt, L., et al., Health Related Quality of Life, Disability, and Pain in Alpha Mannosidosis: Long-Term Data of Enzyme Replacement Therapy With Velmanase Alfa (Human Recombinant Alpha Mannosidase). *Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening*, 2018. 6.

EMA Lamzede: EPAR Public Assessment report https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/lamzede-epar-public-assessment-report_en.pdf

EMA Summary of Product Characteristics - Lamzede. 2018; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lamzede-epar-product-information_en.pdf

Harmatz, P., et al., Enzyme replacement therapy with velmanase alfa (human recombinant alpha-mannosidase): Novel global treatment response model and outcomes in patients with alpha-mannosidosis. *Mol Genet Metab*, 2018. 124(2): p. 152-160.

Hendriksz, C., et al., Velmanase alfa enzyme replacement therapy for alpha-mannosidosis improves patient outcomes over standard of care both in terms of clinically relevant improvement and disease stabilization, in 16th Annual WORLDSymposium. 2020: Orlando, Florida, USA.

Lund, A.e.a., Effect of velmanase alfa (human recombinant alpha-mannosidase) enzyme-replacement therapy on quality of life and disease burden of patients with alpha-mannosidosis: Results from caregiver feedback, in 17th Annual WORLDSymposium. 2021.

Lund, A.e.a., Evaluation of 2 patients with alpha-mannosidosis and history of conductive hearing impairment participating in a placebo-controlled, phase 3 program receiving velmanase alfa (human recombinant alpha-mannosidase), in 17th Annual WORLDSymposium. 2021.

Lund, A.M., et al., Comprehensive long-term efficacy and safety of recombinant human alpha-mannosidase (velmanase alfa) treatment in patients with alpha-mannosidosis. *J Inherit Metab Dis*, 2018. 41(6): p. 1225-1233.

Malm, D., et al., The natural course and complications of alpha-mannosidosis--a retrospective and descriptive study. *J Inherit Metab Dis*, 2014. 37(1): p. 79-82.

Statens legemiddelverk, Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste. Velmanase alfa (Lamzede) - til behandling av ikke-nevrologiske manifestasjoner hos pasienter med mild til moderat alfa-mannosidose. 2018.

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

Marketing Authorisation Holder
Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via Palermo 26/A
43122 Parma
Italy

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

Rentschler Biopharma SE
Erwin-Rentschler-Strasse 21
88471 Laupheim
Tyskland

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via San Leonardo, 96
43122 Parma
Italia

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

INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via Palermo 26/A
43122 Parma
Italia

MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1258/001

EU/1/17/1258/002

EU/1/17/1258/003

Dato for første markedsføringstillatelse: 23/03/2018

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

Alfa-mannosidos er en ultra-sjelden sykdom og i Norge finnes 4 pasienter som kan være aktuelle for behandling. Som ved andre lysosomale sykdommer er sykdomsforløpet progredierende og symptomene påvirker flere organer og er svært funksjonshemmende; foruten pasientenes liv og livskvalitet påvirkes dessuten de pårørendes liv og livskvalitet under hele pasientens liv. Foruten påvirkning på multiple organer er det vanlig at pasientene rammes av alvorlige infeksjoner med sykehusbehandling og iblant for tidlig død som følge. Velmanase alfa har vist god effekt på infeksjonsrelatert sykdom.

Hurtig metodvurdering 2018 og avgjørelsen i Beslutningsforum 17.12.2018 om å ikke innføre Lamzede var til stor del basert på en explorativ analyse av kostnadseffektivitet gjennomført av Legemiddelverket. Den explorativa analysen ble basert på antagelser fra kliniske eksperter (i UK) snarere enn på data fra Lamzede-studiene og LV vurderte resultatene som usikre og ikke troverdige.

Chiesi har nå utviklet en ny kostnadseffektivitetsmodell som mer baseres på data fra Lamzede-studier inklusive nye publikasjoner og data på norske alfa-mannosidosspesifikke kostnader.

Chiesi har et nytt pristilbud som sammen med en «stopping rule» analyseres i den nye modellen og resultatene peker mot at Lamzede skulle kunne innføres og dermed hjelpe pasientene.

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.)

Chiesi er ansvarlig for markedsføring og salg av Lamzede.



Bestilling nr: ID2021_076

Tittel på bestillingen:

*Velmanase alfa (Lamzede) – Revurdering
Behandling av ikke-nevrologiske manifestasjoner hos pasienter med mild til moderat alfa-mannosidose*

Medisinsk effekt og nyhetsverdi:

Velmanase alfa (Lamzede) er en rekombinant form av human alfa-mannosidose, et enzym som katalyserer den sekvensielle degraderingen av hybride og komplekse oligosakkarider med høyt innhold av mannose i lysosomet. Ved defekt eller mangel på alfa-mannosidose, vil opphopningen av oligosakkarider føre til celledød og skade på vev og organer. Sykdommen preges av tilbakevendende infeksjoner på grunn av immunsvikt, forandringer i ansikt og skjelett, hørselstap, muskelsvakhet, kognitiv dysfunksjon og tap av mobilitet. Flere pasienter opplever også psykiske plager. Velmanase alfa reduserer akkumuleringen av skadelige oligosakkarider. Velmanase alfa er en såkalt enzymerstatningsterapi.

Det finnes per i dag ingen annen sykdomsmodifiserende behandling mot alfa-mannosidose. Dagens behandling består av individuelt tilpassede symptomlindrende og komplikasjonsforebyggende tiltak.

Legemiddelkostnader (inkl. mva)

Maksimal AUP NOK 55 847,50 per pakning (5 x 10 mg). Doseres etter kroppsvekt: 1 mg/kg. Administreres 1 gang i uken som i.v. infusjon. For en pasient på 70 kg tilsvarer dette en årskostnad på i overkant av 4 millioner NOK

Finansieringsordning:

Spesialisthelsetjenesten.

Regulatorisk status for markedsføringstillatelse (MT):

MT 23.03.2018. Markedsført i Norge siden 1. april 2020.

Leveringstid:

Legemiddelverkets vurdering av bestillingens relevans/egnetthet:

Bakgrunn

I metodevurderingen av velmanase alfa (Lamzede) ID2017_119, var det pga. lav kvalitet på innsendt dokumentasjon, ikke mulig å etablere en troverdig kostnad-effektbrøk.

Legemiddelverket utførte en eksplorativ analyse, som viste at kostnad per QALY (IKER) var på om lag 14 mill. kr.

Forslag fra leverandør (Chiesi)

Chiesi har foreslått en revurdering av velmanase alfa. Chiesi skriver at det er et nytt pristilbud og at det er utviklet en helt ny helseøkonomisk modell basert på baseline- og effektdata fra Lamzede® studieprogram og nye publikasjoner, samt norske kostnader for assistanse/bemannning i bolig for alfa-mannosidosepasienter. Chiesi skriver i forslaget at de «har et nytt pristilbud som sammen med en «stopping rule» analyseres i den nye modellen og resultatene peker mot at Lamzede skulle kunna innføres og dermed hjelpe pasientene.»



Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket kjenner ikke til innholdet i det nye pristilbudet og har følgelig ikke tatt stilling til dette. Chiesi skriver at de vil foreslå en «stopping rule» som skal analyseres i deres nye modell, dette kan eksempelvis innebære at pasientene seponerer behandling etter et visst antall år/oppnådd alder eller etter at et medisinsk utfall er nådd.

Basert på effektdata og nye publikasjoner oppgitt av Chiesi, se neste avsnitt, finner Legemiddelverket det lite sannsynlig at en ny modell vil klare å etablere en troverdig IKER. Det er også nødvendig med en vesentlig prisreduksjon for at prioriteringskriteriene skal være oppfylt, og en ny modell vil ikke endre på dette. Dette begrunnes ut fra at forrige modell allerede var meget optimistisk modellert og ga en IKER på drøyt 14 mill. kr. Inkludering av norske kostnader for assistanse/bemannings utover det som ble inkludert ved forrige metodevurdering, vil sannsynligvis ikke gi en kostnadseffektiv IKER, da velmanase alfa ikke er en kurativ behandling, men kun utsetter sykdomsprogresjonen. Pasienter som får behandling med velmanase alfa vil mest sannsynlig også trenge assistanse og hjelpemidler på linje med pasienter som ikke mottar velmanase alfa.

De fleste oppgitte referansene i det foreliggende forslaget er eldre publikasjoner og effektdata som var tilgjengelig ved forrige metodevurdering. Det er oppgitt tre nyere referanser; en presentasjon fra WORLDSymposium 2020 og to presentasjoner fra WORLDSymposium 2021. Disse beskriver pasienter som var inkludert i det kliniske utviklingsprogrammet for velmanase alfa, blant annet sykdomsbyrde, livskvalitet og effekt av velmanase alfa. Én presentasjon evaluerer to pasienter som var med i fase III-studien rhLAMAN-05. Ut fra presentert materiale, fremstår det som ingen vesentlig endring i kvalitet på effektdata siden forrige metodevurdering.

Konklusjon

Legemiddelverket vurderer det som lite hensiktsmessig å gjøre en revurdering av metoden pga. lav kvalitet på effektdata og følgelig begrenset med evidens for at prioriteringskriteriene er oppfylt, siden den opprinnelige beslutningen. Legemiddelverket vurderer at konklusjonen fra forrige metodevurdering fremdeles består:

«... Dokumentasjonsgrunnlaget for den helseøkonomiske analysen var av for dårlig kvalitet til å kunne belyse kostnadseffektiviteten til velmanase alfa på en troverdig måte. Imidlertid er alfa mannosidose en sykdom som rammer svært sjelden, og det kan ikke forventes at det fremkommer nye kliniske studie data som er egnet som grunnlag for å lage en robust helseøkonomisk analyse. Legemiddelverket utelukker ikke at enkelte pasienter kan ha god respons av velmanase alfa. Det finnes per i dag ingen annen sykdomsmodifiserende behandling for alfa mannosidose. Dette taler for at det kan legges til grunn andre skjønnsmessige vurderinger som verdighet, budsjettmessige konsekvenser og usikkerhet i beslutning om innføring av legemiddelet ...»

Bestillerforum: Innspill mht Alfa-Mannosidose og Velmanase (Lamzede) ID2021_076

Undertegnede er klinikere og var spurt som eksperter på Mannosidose og Lysosomale avleiringssykdommer ifm forrige runde i Beslutningsforum/Bestillerforum mht. medikamentvurderingen. Dag Malm er medlem i det Medical Board av ISMRD (<https://www.ismrd.org>) og en anerkjent forsker og ekspert på sykdommen. Han har skrevet flere kapitler i bøker om tilstanden og flere «Invited Reviews» som Alpha-Mannosidosis **GeneReviews: Clinical Genetic Information** Available at <http://www.geneclinics.org> eller Alpha-mannosidosis **Orphanet Journal of Rare Diseases** <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/1750-1172-3-21>. ERT som behandling i motsetning til BMT er imidlertid best beskrevet i NORD <https://rarediseases.org/rare-diseases/alpha-mannosidosis/>. Arvid Heiberg har en generell kunnskap om tilstanden, men har ikke behandlet noen. Ingen av oss har økonomiske interesser i medikamentet.

Det eksisterer ingen annen behandling som har innflytelse på sykdomsforløpet enn benmargstransplantasjon (BMT) eller enzymsubstitusjonsbehandling (ERT) for de mange tilfeller der BMT ikke er aktuelt mot sykdommen (Se terapidelen i Malms NORD review).

Vi er uvitende om hvilket prisnivå/modell for betaling Chiesi har lagt seg på, men mener at grunnberegningene for QALY i forrige runde ikke tok inn tilstrekkelig om kostnadene ved sykdommen ubehandlet og bruker derfor kostnadene for en voksen pasient vi har kjennskap til som har «fullt hus» med komplikasjoner, og antas representativ for hvorledes kostnadene for en voksen ubehandlet pasient vil være basert på en norsk kommunes beregning av lovpålagte kostnader til en personlig assistent for en voksen Alfa-Mannosidose pasient: Det er årlig 2.422.456.- i en optimal institusjonalisering der man kun har videoovervåkning med en fellesvakt om natten (2020). Dette gjelder kun personalkostnader og uten institusjonsmodellen ville kostnadene bli mye høyere.

I tillegg kommer:

Utgifter bosted: Man betaler ca 10.000.-/mnd i husvære hvilket betyr 120.000.- årlig.

Trygd på ca 20.000.-/mnd for unge uføre hvilket betyr 240.000.- årlig.

Helsekostnader/ operasjoner: Pasienten har 3-6 operasjoner i narkose årlig (Øredren, tannbehandling, undersøkelser, fjerning absesser, leddoperasjoner etc...). Ukjent hva dette koster, men et estimat på 300.000.- er vel neppe å ta for mye i. 2019 krevet bl.a. 5 ukers sykehusbehandling for absessbehandling med antibiotika og operasjoner.

I tillegg kommer hjelpeutstyr: Rullestol, spesialseng, sengeheis, trappeheis, rampe, spesialbil som koster anslagsvis 2 millioner i anskaffelse til sammen (bilen tar halvparten)- og som med 10 års avskrivning blir 200 000 NOK årlig .

Til sammen kommer utgiftene opp i størrelsesorden 3,5 mill/år. Vi er vitende om at modellen for QALY-beregninger har andre begrensinger.

En ubehandlet voksen pasient i Norge medfører således ca 3,5 millioner kroner årlig.

Dette tilsvarer behandlingskostnader i et år iflg prisen i felleskatalogen.

En pasient behandlet med Velmanase fra ung alder skulle ikke trenge disse økonomiske støtteordninger. Behandling ble godkjent av EMA for EU områder fra 010718.

Kostnadene av de menneskelige lidelsene for pasienten og omgivelsene inngår ikke, men modellen for sykdomskostnader er her inadekvat. En familie med et funksjonshemmet barn er en funksjonshemmet familie som kan bidra mindre til samfunnet.

Det er 4 pasienter i Norge som er yngre og aktuelle for behandling- 2 har inngått i utprøvingen av medikamentet og inngått i oppfølgingsstudien og har fått aktivt medikament, men får dette ikke fordi saken er til behandling i Bestillerforum/Beslutningsforum.

Vi vet ikke hva som inngår i denne vurderingen så langt, men tillater oss å be om at medikamentvurderingen tar hensyn til denne typen kostnader.

Det er også menneskelige kostnader generelt ved å vite og ha prøvd et medikament som er dokumentert virker, mildner forløpet og som man hittil ikke har hatt fortsatt tilgang til. At den medisinske etikk ikke bringes inn i «Regnestykket» er forstemmende.

Antagelig er kostnaden ved innføring av medikamentet således høyere en Magnussenutvalgets foreslåtte øvre grense på ca 900 000NOK/QALY, men denne grensen er neppe fast- kfr SMA-spinalmuskelatrofibehandlingen for forskjellige medikamenter, og ved Alfa-Mannosidose er de **totale budsjettkonsekvensene** med 4 pas. tross alt begrenset på landsbasis. Vi er vitende om at administrasjonskostnader for medikamentet kommer i tillegg.

Det er for øvrig bemerkelsesverdig at insitamentet til hjemmebehandling falt bort fra 01.02.2019.

Dag Malm
Dr.med.
Spes. i indremedisin.

Arvid Heiberg
Overlege, prof. (em)
Seksjon for klinisk genetikk- OUS.

Innspill til Nye metoder

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

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

Forslag ID2021_076 Velmanase alfa (Lamzede) til behandling av ikke-nevrologiske manifestasjoner hos pasienter med mild til moderat alfamannosidose.	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Sjelden tilstand og kunnskap om metoden er derfor begrenset til informasjon i SPC og tilsendt dokumentasjon
Er det klinisk behov for metoden?	Pasientgruppen har en alvorlig og progredierende sykdom som nå ikke har noen effektiv behandling. Det er derfor behov for å vurdere metoden på ny, etter at produsent har laget en ny modell for evaluering av kostnad samt gitt et nytt pristilbud.
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Ingen
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Det bør prioriteres å få vurdert kostnad nytte med den informasjon og pris som foreligger nå.
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)	Ingen
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Det er helt avgjørende at det innføres kriterier for start og stopp ved innføring av dette legemiddelet. Videre bør bruken i størst mulig grad inngå i studier da pasientgruppen er liten og studier så langt ikke har hatt mulighet til å se på langtidseffekter av behandling.

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Henrik Irgens	Overlege	Barne- og ungdomsklinikken Haukeland Universitetssjukehus

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

Metodevurdering anbefales, langtidseffekt må dokumenteres gjennom studier

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_076

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 finansierungsansvar

Finansierungsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.2.2018 NEI ☐

6. Innspill til plassering av finansierungsansvaret og evt. andre innspill relatert til finansierung:

Saksnummer 147-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_103 Budesonid (Jorveza) til vedlikeholdsbehandling av eosinofil øsofagitt (forslag)

Kort om metoden fra forslaget:

- Forslagstiller jobber for produsenten Vifor Pharma Nordiska AB.
- Metoden omfatter vedlikeholdsbehandling (vedlikehold av remisjon) av eosinofil øsofagitt (EoE). Budsonid er tidligere metodevurdert og besluttet innført for behandling av EoE ([ID2019_011](#) (link)).
- Legemiddelform: smeltetablett (0,5 mg).
- EoE er en kronisk inflammasjonstilstand i spiserøret assosiert med spiserør dysfunksjon, som gir opphav til dysfagi.
- Dagens behandling består av diettrestriksjoner, medikamentell behandling og endoskopisk behandling.
- Prevalens av EoE i Norge varierer mellom 542 til 2042. Basert på tall fra Sverige og Danmark estimerer forslagstiller at prevalens i Norge ligger i det lavere sjiktet rundt 542.
- Forslagstiller foreslår forenklet / hurtig metodevurdering.

Egnethetsvurdering fra Statens legemiddelverk:

- Metoden er tidligere metodevurdert og innført til induksjon av remisjon med dosering 1 mg budesonid om morgenen og 1 mg om kvelden (anbefalt daglig dose på 2 mg) i maksimalt 12 uker. (ID2019_011)
- EMA har på bakgrunn av en ny fase III randomisert klinisk studie (BUL-2/EER) godkjent av en ny styrke (0,5 mg) og dosering av Jorveza (0,5 mg 2 ganger daglig) til vedlikeholdsbehandling ved remisjon. Basert på effektdata fra denne studien konkluderer EMA med at det er en signifikant forbedring i forlengelse av remisjon for pasienter som mottok 0,5 mg budesonid to ganger daglig i inntil ett år, sammenlignet med placebo.
- Kostnad induksjon av remisjon (12 ukers kur – 2 mg, som to tabl. á 1 mg daglig) er omtrent 9.258 NOK maksimal AUP. Kostnad for vedlikeholdsbehandling (1 mg som to tabl. á 0,5 mg daglig – varighet fastsettes av behandlende lege) 31.654 NOK maksimal AUP.
- Oppdatert MT med dosering for vedlikehold av remisjon gitt 20.05.2020.
- På bakgrunn av EPAR for Jorveza og BUL-2/EER studien skriver EMA at mer enn 50% av pasientene som ikke står på aktiv behandling kan forvente å få et tilbakefall innen 3 måneder. For pasientene som mottok budesonid som vedlikeholdsbehandling var median tid til tilbakefall på 330 dager.
- Oppdaterte data viser at tilbakefallsraten uten en aktiv behandling er høy. Pasienter som vil kunne være aktuelle for vedlikeholdsbehandling mottar allerede i dag gjentatte behandlingskurer. I følge preparatomtalen skal varigheten av vedlikeholdsbehandling (utover induksjonsfasen 6+6 uker) fastsettes av behandlende lege, og det antas fra et klinisk perspektiv at kontinuerlig behandling med glukokortikosteroid unngås hvis mulig.
- En forenklet metodevurdering kan gjennomføres, men vurderes som lite hensiktsmessig. I praksis vil den nye doseringen trolig ikke endre kostnadene ved dagens behandling ved eosinofil øsofagitt i nevneverdig grad, da pasienter med høy sykdomsgrad i dag behandles med gjentatte kurer budesonid (Jorveza) innenfor allerede innført indikasjon. Sykehusinnkjøp

NYE METODER

kan derfor inkludere den nye pakningen, innenfor godkjent kostnadsramme, i eksisterende avtale med leverandør.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF: (hele innspillet vedlagt)

Faglig innspill: Det er klinisk behov for metoden og bør prioriteres for metodevurdering da det er behov for vedlikeholdsbehandling.

Samlet vurdering / anbefaling: Metodevurdering anbefales.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF: (hele innspillet vedlagt)

Faglig innspill: Det er stort klinisk behov for metoden og den bør prioriteres for metodevurdering. Det er nå ingen godkjent medikamentell behandling for vedlikehold av remisjon ved EoE. Flertallet av pasienter residiverer etter seponering av medikamentell behandling.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer påvirkes.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 01.08.2018.

Proposal for assessment of new health technologies

Important information – read this first!

- Submitted proposals for national health technologies (HTAs) will be published in full. If the proposer thinks there is information necessary for filling out the form, that should not be made public, please contact the secretariat (Nye Metoder) before submission.

The proposer is aware that the form will be published in its entirety (tick): ☒

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

Contact information:

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

Dr. Falk Pharma GmbH
Repr. Vifor Pharma Nordiska AB

Name of proposal contact:

Dana Enkusson

Telephone number:

+46 733 88 29 71

E-mail address:

Dana.enkusson@viforpharma.com

Date and locality:

2021-02-10, Stockholm

1. Proposer's title on the proposal: *

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

Jorveza 0,5 mg smeltetabletter

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

Ny formulering (0,5 mg) av et eksisterende virkestoff til behandling av en ny dosering (Vedlikehold av remisjon). Metoden fikk MT i Norge og Europa i 20.05.2020.

3. Brief description of current standard of care (SOC) (Which health technology (ies) are currently used. What is the status of the technology (ies)? Whether it provides curative treatment, life extension, etc.)

Will the proposed technology replace or be a supplement to today's SOC?

Dagens behandling består av diettrestriksjoner, medikamentell behandling og endoskopisk behandling. Utelatelse av matvarer som ofte trigger allergiske reaksjoner (melk, egg, sjømat, nøtter o.l.) gir ofte god symptomatisk effekt, evt eliminasjonsdiett basert på prikktest og måling av spesifikke IgE. Protonpumpehemmer gis ved samtidig gastroøsofageal reflukssykdom (GERD), men prøves også forsøksvis ved ikke påvist GERD.

Budesonid smeltetabletter er det første godkjente legemidlet til behandling av voksne pasienter med EoE.

4. This proposal concerns:

Yes No

A brand new and innovative health technology

☐ ☐

A new application, or a new indication for an established method

☒ ☐

A comparison between several methods

☐ ☐

A technology that is already in use

☐ ☐

If yes – technology used in clinical practice

☒ ☐

If yes – technology used in research/clinical trials

☐ ☐

A re-evaluation of technology used in clinical practice

☐ ☐

The technology is relevant for disinvestment

☐ ☐

Budesonid er et potent glukokortikoid med lokal effekt og mindre systemisk virkning. Glukokortikoider har blant annet betennelsesdempende (antiinflammatorisk) og immundempende effekt. Virkestoffet hemmer flere immunceller og deres funksjoner, bla. cytokinfrigjøring, T-celler og makrofager. Dette bidrar til å redusere inflammasjonen som er til stede ved spiserørsbetennelse (øsofagitt).

Budesonid er fra tidligere formulert som enterogranulat, nesepulver, pulver til inhalasjon, depottablett og – kapsel, nesepulver, inhalasjonsvæske og rektalvæske, og indisert til behandling av flere ulike inflammasjonstilstander. Dette metodevarselet omfatter bruk av budesonid smeltetablett til behandling av eosinofil øsofagitt.

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

Pharmaceutical ☒

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

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

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

Procedure ☐

Screening ☐

Highly specialized services / national offers ☐

Organization of the health services ☐

Other (describe) ☐

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

6. Application of the technology:

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

Dr. Falk Pharma GmbH via Vifor Pharma Nordiska AB søker om forenklet/hurtig metodevurdering for utvidet forhåndsgodkjent refusjon for Jorveza 0,5 mg for vedlikehold av remisjon.

7. Responsibility for funding

Yes No

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

☒ ☐

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

☐ ☐

"Please give a further description of responsibility for funding"

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

Yes No

☐ ☒

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

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

Yes No

☐ ☒

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

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

Gastroenterologi; Pasienter med EoE og allergi.

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

- | | |
|------------------------|-------------------------------------|
| Clinical efficacy | ☒ |
| Safety/adverse effects | ☒ |

Costs/resource use	☒
Cost-effectiveness	☐
Organizational consequences	☐
Ethical	☐
Legal	☐

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

Eosinofil øsofagitt (EoE) er en kronisk inflammasjonstilstand i spiserøret assosiert med spiserørsdysfunksjon, som gir opphav til dysfagi (vanskeligheter med å svelge). Matallergener spiller en viktig rolle, og flertallet av pasientene er atopikere. EoE er en kronisk sykdom med varierende forløp.

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

Det har frem til nå ikke vært godkjent noe legemiddel til behandling av EoE. Det finnes heller ingen norske retningslinjer for behandling, men Norsk barnelegeforening har laget en veileder for behandling av EoE. I veilederen er det i hovedsak tre behandlingsformer som kan være aktuelle, topikal kortikosteroidbehandling (flutikason inhalasjonsaerosol og budesonidløsninger til bruk i forstøver), protonpumpehemmer og eliminasjonsdiett.

I klinisk praksis benyttes det i dag legemidler utenfor godkjent indikasjon i tillegg til diett i behandling av pasienter med EoE. Behandling med diett kan være krevende for pasienten og passer ikke for alle.

14. Please comment on the technology that is proposed to be assessed with regard to the following points:

The severity of the disease/condition the health technology targets

EoE er en kronisk tilstand med varierende sykdomsforløp, imidlertid er leveutsiktene ikke redusert. Budesonid smeltetabletter er det første godkjente legemidlet til behandling av voksne pasienter med EoE.

Expected effect

I en randomisert, placebokontrollert, dobbeltblind klinisk fase III-studie (BUL-2/EER) som inkluderte 204 voksne pasienter med EoE i klinisk-patologisk remisjon, ble pasientene randomisert til behandling med 0,5 mg budesonid to ganger daglig (BID), 1 mg budesonid BID eller placebo (alle gitt som smeltetabletter) i 48 uker. Det primære endepunktet var andelen pasienter uten behandlingssvikt, med behandlingssvikt definert som klinisk tilbakefall (alvorlighetsgraden til henholdsvis dysfagi eller smerte ved svelging på ≥ 4 poeng på en tallskala på 0–10), og/eller histologisk tilbakefall (topp på ≥ 48 eosinofile/mm² høyeffektfelt), og/eller matimpaksjon som krevde endoskopisk intervensjon, og/eller behov for endoskopisk dilatering, og/eller for tidlig seponering uansett årsak. Signifikant flere pasienter i 0,5 mg BID-gruppen (73,5 %) og 1 mg BID-gruppen (75,0 %) var uten behandlingssvikt i uke 48, sammenlignet med placebo (4,4 %).

Det mest drastiske sekundære endepunktet, «dyp sykdomsremisjon», dvs. dyp klinisk, dyp endoskopisk og histologisk remisjon, viste en klinisk relevant høyere effekt hos 1 mg BID-gruppen (52,9 %) sammenlignet med 0,5 mg BID-gruppen (39,7 %), noe som indikerer at en høyere dose med budesonid er en fordel for å oppnå og vedlikeholde dyp sykdomsremisjon.

Safety

Totalt sett var budesonid smeltetabletter godt tolerert og ingen alvorlige bivirkninger ble rapportert i studien. De vanligste bivirkningene var soppinfeksjon i munn, svelget og spiserøret. Alle hendelsene var milde i intensitet.

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

Prevalens av EoE ligger i det lavere sjiktet dvs 13 per 100 000, basert på UEG guidelines. Prevalensen av EoE i Norge varierer mellom 542 til 2 042, basert på estimerte tall i Sverige (prevalens er 725 pasienter) og Danmark (prevalens 17/ 100 000 dvs 787 pasienter) estimerer Dr. Falk Pharma at prevalens i Norge ligger i det lavere sjiktet rundt 542.

Consequences for resource use in the public health service

Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med mener at en større andel vil kunne bli behandlet ettersom pasientene som diagnostiseres vil ha symptomer og plager, og kan derfor ha svært god nytte av denne behandlingen. Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med sier blant annet at off-label behandling forskrives på hvit resept og det er derfor ikke tilknyttet legemiddelutgifter til de regionale helseforetakenes legemiddelbudsjett ved forskriving av disse behandlingene.

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

Det er ingen riktlinjer for voksen pasienter med EoE. I klinisk praksis benyttes det i dag legemidler utenfor godkjent indikasjon i tillegg til diett i behandling av pasienter med EoE. Behandling med diett kan være krevende for pasienten og passer ikke for alle. Budesonid smeltetabletter (Jorveza) er det første godkjente legemidlet til behandling av voksne pasienter med EoE.

Det bør utvikles en nasjonal retningslinje for å lette diagnostisering og behandling av EoE.



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

Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten
ID2019_011: Budesonid smeltetabletter (Jorveza) til behandling av eosinofil øsofagitt
15-07-2019

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

Dr. Falk Pharma GmbH
Leinenweberstr. 5
79108 Freiburg
Tyskland
Via Vifor Pharma Nordiska AB

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

Jorveza 0,5 mg smeltetabletter
EU/1/17/1254/007-011

Skal markedsføres i 2021.

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

Budesonide Orodispersible Tablets Maintain Remission in a Randomized, Placebo-Controlled Trial of Patients With Eosinophilic Esophagitis

A Straumann et al. *Gastroenterology* (2020)

CONCLUSIONS: In a phase 3 trial, up to 48 weeks of treatment with BOT (0.5 mg or 1.0 mg twice daily) was superior to placebo in maintaining remission of EoE. Both dosages were equally effective and well tolerated. EudraCT number; 2014-001485-99; ClinicalTrials.gov number, NCT02434029.

PMID: 32721437 DOI: 10.1053/j.gastro.2020.07.039

... "HRQoL (measured with EoE-QoL-A) significantly improved in all domains with BOT 0.5 mg and 1.0 mg twice daily, but deteriorated with placebo. Keeping in mind that all patients started with an already very good QoL, that is, a mean EoE-QoL-A total score of 3.0–3.2 of maximum 4.0, the relative 10% improvement and deterioration with active and placebo, respectively, are clinically relevant. No further decrease under placebo was to be expected, as patients were prematurely withdrawn from the double-blind phase as soon as a suspected clinical relapse was confirmed. Our findings are in line with previous research that identified symptom frequency and duration, severity of endoscopic features, and histologic disease activity as major determinants for HRQoL in adult patients with EoE."

A randomised, double-blind trial comparing budesonide formulations and dosages for short-term treatment of eosinophilic oesophagitis

S Miehke et al. *Gut* (2016)

CONCLUSIONS: BET or BVS was highly effective and safe for short-term treatment of EoE. The 1 mg (twice daily) dosage was equally effective as the 2 mg twice daily dosage. The majority of patients preferred the effervescent tablet formulation.

PMID: 25792708 PMCID: PMC4789829 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308815

... "The majority of patients preferred the effervescent tablet formulation. The patient's acceptance of study drugs was assessed by questions focusing on the handling, taste and the time necessary for administration. The patient's preference of study drugs was determined by asking which formulation would be favoured if long-term treatment was initiated."

19. Interests and potential conflicts of interests

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

Forslagsstiller jobber for produsenten Vifor Pharma Nordiska AB.



Bestilling nr: ID2021_103

Tittel på bestillingen:

Budesonid (Jorveza) – Indikasjon II. Vedlikeholdsbehandling av eosinofil øsofagitt

Medisinsk effekt og nyhetsverdi:

Budesonid (Jorveza) er et lokaltvirkende kortikosteroid, som primært har en antiinflammatorisk virkning. Jorveza smeltetabletter har markedsføringstillatelse til behandling av eosinofil øsofagitt (EoE) hos voksne (>18 år). EoE er en kronisk betennelse i spiserøret. Hovedsymptomer hos voksne er problemer med å svelge maten, problemer med at mat setter seg fast i spiserøret, samt smerter ved svelging.

Jorveza er tidligere metodevurdert og innført i spesialisthelsetjenesten til induksjon av remisjon med dosering 1 mg budesonid om morgenen og 1 mg om kvelden (anbefalt daglig dose på 2 mg) i maksimalt 12 uker (ID2019_011).

EMA har på bakgrunn av en ny fase III randomisert klinisk studie (BUL-2/EER) godkjent en ny styrke (0,5 mg) og dosering av Jorveza (0,5 mg 2 ganger daglig) til vedlikeholdsbehandling ved remisjon. Basert på effektdata fra denne studien konkluderer EMA med at det er en signifikant forbedring i forlengelse av remisjon for pasienter som mottok 0,5 mg budesonid to ganger daglig i inntil ett år, sammenlignet med placebo¹. Etter 48 uker var symptomene tilstrekkelig kontrollert hos 74 % (75 %) av pasientene som mottok vedlikeholdsbehandling med 0,5 mg (1 mg) BID. Andelen i placebo-armen var 4 %. Den nye doseringen (0,5 mg BID) hadde sammenlignbar sikkerhetsprofil som tidligere observert (1 mg BID). Den nye doseringen er indisert for å opprettholde remisjon hos pasienter med langvarig sykdomshistorikk som oppnår remisjon på induksjonsbehandlingen.

Legemiddelkostnader (inkl. mva)

Anbefalt daglig dose for induksjon av remisjon er 2 mg, gitt som 2 tabletter á 1 mg daglig. Maksimalpris for Jorveza smeltetablett 1 mg, 90 stk, er NOK 4 629,1. Kostnad for 12 ukers kur er dermed om lag 9 258 NOK maksimal AUP. Jorveza smeltetablett 1 mg er innført i spesialisthelsetjenesten til en lavere pris godkjent av Beslutningsforum 23.9.2019.

Anbefalt daglig dose for vedlikehold av remisjon er 1 mg budesonid, gitt som 2 tabletter á 0,5 mg, eller 2 mg budesonid, gitt som 2 tabletter á 1 mg daglig. Den høyeste doseringen anbefales for pasienter med langvarig sykdomshistorikk og/eller høy grad av inflammasjon i spiserøret i den akutte sykdomstilstanden. Varigheten av vedlikeholdsbehandling fastsettes av behandlende lege. Maksimalpris for Jorveza smeltetablett 0,5 mg, 90 stk er 3 956,70. Kostnad for et år vedlikeholdsbehandling med 1 mg budesonid som 2 tabletter á 0,5 mg er dermed 31 654 NOK maksimal AUP.

Finansieringsordning:

Spesialisthelsetjenesten.

Regulatorisk status for markedsføringstillatelse (MT):

MT 08.01.2018. Markedsført i Norge siden 01.09.2019. Oppdatert MT med dosering for vedlikehold av remisjon gitt 20.05.2020 (indikasjonsordlyd uendret).

¹ European Medicines Agency (EMA). Assessment report - Jorveza.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/jorveza-004655-x-0007-g-e-par-assessment-report-variation_en.pdf



Leveringstid:

Legemiddelverkets vurdering av bestillingens/forlagets relevans/egnethet:

Leverandør (Dr. Falk Pharma GmbH) har levert forslag om å innføre Jorveza 0,5 mg for vedlikehold av remisjon.

På tidspunktet for metodevurderingen av ID2019_011 var Jorveza godkjent som induksjonsbehandling med en behandlingskur på 6 uker, eventuelt 12 uker for pasienter som ikke responderer tilstrekkelig. Som beskrevet i ID2019_011 var andelen pasienter som ble behandlet i hhv 6 uker og 12 uker i den kliniske studien BUL-1/EEA 58 % og 42 %. På dette tidspunktet fantes det ikke data på hvor lang tid det i gjennomsnitt tar før en pasient får tilbakefall av sykdommen og behov for en ny behandlingskur med Jorveza. Godkjent preparatomtale gir ingen begrensning på hvor ofte en behandlingskur kan gjentas. Dette ble påpekt i ID2019_011.

Fra EPAR for Jorveza fremkommer det at i BUL-2/EER-studien var median tid til tilbakefall for pasienter i placebo-armen på 86 dager, og EMA skriver følgelig at mer enn 50 % av pasientene som ikke står på aktiv behandling kan forvente å få et tilbakefall innen 3 måneder. For pasientene som mottok budesonid som vedlikeholdsbehandling var median tid til tilbakefall på 330 dager.

Oppdaterte data viser at tilbakefallsraten uten aktiv behandling er høy. Pasienter som vil kunne være aktuelle for vedlikeholdsbehandling mottar allerede i dag gjentatte behandlingskurer. Ifølge preparatomtalen skal varigheten av vedlikeholdsbehandling (utover induksjonsfasen på 6+6 uker) fastsettes av behandlende lege, og det antas fra et klinisk perspektiv at kontinuerlig behandling med glukokortikosteroid unngås hvis mulig.

Konklusjon

En forenklet metodevurdering kan gjennomføres, men vurderes som lite hensiktsmessig. I praksis vil den nye doseringen trolig ikke endre kostnadene ved dagens behandling ved eosinofil øsofagitt i nevneverdig grad, da pasienter med høy sykdomsgrad i dag behandles med gjentatte kurer budesonid (Jorveza) innenfor allerede innført indikasjon. Sykehusinnkjøp kan derfor inkludere den nye pakningen, innenfor godkjent kostnadsramme, i eksisterende avtale med leverandør.

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode: ID2021_103 Budesonid (Jorveza) til vedlikeholdsbehandling av eosinofil øsofagitt	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Klinisk erfaring.
Er det klinisk behov for metoden?	Ja
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Klinisk erfaring
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Ja, eosinofil øsofagitt er en kronisk tilstand med behov for vedlikeholdsbehandling
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)	1. valg er PPI 2. valg Jorveza
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Lars Karlsen	Seksjonsoverlege	Gastroseksjonen medisinsk avdeling Helse Stavanger HF

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

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.

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

Metode ID2021__103 Budesonid (Jorveza) til vedlikeholdsbehandling av eosinofil øsofagitt	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Klinisk erfaring helt fra Jorveza 0,5 mg smeltetabletter ble godkjent.
Er det klinisk behov for metoden?	Det er stort klinisk behov for metoden.
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Klinisk erfaring med metoden. Jeg har skrevet ut Jorveza for <i>vedlikehold av remisjon</i> , selv om Felleskatalogen oppgir at behandlingen bare kan forlenges opptil 12 uker.
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Bør prioriteres. Det er nå ingen godkjent medikamentell behandling for <i>vedlikehold av remisjon</i> ved EoE. Flertallet av pasienter residiverer etter seponering av medikamentell behandling.
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)	Ingen kjente
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Margit Brottveit	Overlege	Gastromedisinsk avdeling, OUS, Ullevål

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

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_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.).

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 01.08.2018 NEI ☐

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

Saksnummer 148-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_089 Fluocinolonacetonid (Iluvien) til behandling av synsreduksjon i forbindelse med kronisk diabetisk makulaødem (DMO) som vurderes utilstrekkelig mottakelig for tilgjengelige terapier (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarsllet:

- MT siden juli 2014, men ikke markedsført i Norge før 1. juni 2021.
- Legemiddelform: intravitrealt implantat i applikator.
- Fluocinolonacetonid er et antiinflammatorisk middel (kortikosteroid).
- En tredjedel av hele populasjonen med diabetes anslås å ha diabetes retinopati (DR).
Diabetisk makulaødem (DMO) er en synstruende form av DR og det anslås at en tredjedel av de med DR har synstruende DR, herunder DMO. Det er ukjent hvor mange pasienter med kronisk DMO som vurderes utilstrekkelig mottakelig for tilgjengelige terapier.
- Dagens behandling er veksthormonhemmere (anti-VEGF) (injeksjon i øyet).
- Identifisert en fase III studie hvor resultater foreligger.

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: (hele innspillet vedlagt)

Faglig innspill: I selekterte tilfeller kan det være bruk for metoden, men trenger ikke prioriteres for metodevurdering da det per i dag finnes virksom og i de fleste tilfeller god behandling for DMO. Dagens etablerte behandling er anti-VEGF, fokal laser/grid laserbehandling i selekterte tilfeller, eller Ozurdex (Deksamethason) steroid implantat. Disse metodene gir god effekt. Metoden kan eventuelt vurderes i selekterte tilfeller, spesielt hos pasienter som tidligere har respondert bra på steroider uten forhøyet intraokulært trykk eller er tidligere cataract operert.

Samlet vurdering: Innspill fra kliniker om at legemidlet kan tenkes brukt i særskilte tilfeller.

SLV har ikke kommet med en anbefaling. Vurdere om en forenklet metodevurdering er tilstrekkelig
Vurderes sammen med ID2021_090

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonal faglige retningslinjer påvirkes.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 01.05.2019.

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Fluocinolonacetonid (Iluvien) til behandling av synsreduksjon i forbindelse med kronisk diabetisk makulødem (DMO) som vurderes utilstrekkelig mottakelig for tilgjengelige terapier

1.1 Oppsummering*

Metoden omfatter et legemiddel som fikk MT i juli 2014, men som ikke ble markedsført i Norge før 1. juni 2021 (1-2).

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: S01B A15

Virkestoffnavn:
Fluocinolonacetonid

Handelsnavn: Iluvien (2)

Legemiddelform:
Intravitrealt implantat i
applikator

MT-søker/innehaver:
Alimera Sciences Limited
(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

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
☐ 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](https://www.fhi.no/nyemetoder). For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Om MedNytt](https://www.fhi.no/om-mednytt).

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Diabetes mellitus rammer kroppens evne til å regulere og lagre blodsukker. Høyt blodsukker kan skade blodårene på netthinna (retina). Skade på de retinale blodårene grunnet diabetes kalles for diabetes retinopati (DR) (3). En synstruende form av DR er diabetisk makulødem (DMO). DMO kan oppstå i alle faser av DR. Ødemet, selve hevelsen, oppstår på grunn av lekkasje i makula og gir en fortykkelse av netthinna (4). Av hele populasjonen med en diabetesdiagnose anslås det at ca. én tredjedel av disse har DR og videre at én tredjedel av disse igjen har en synstruende DR, herunder inkluderes DMO (5). Det er ukjent hvor mange pasienter med kronisk DMO som vurderes utilstrekkelig mottakelig for tilgjengelige terapier.

Dagens behandling

Den mest vanlige behandlingsformen er behandling med veksthormonhemmere (anti-VEGF) som reduserer lekkasje fra blodårene i makula. Veksthormonhemmere tilføres ved injeksjon i øyet. Laserbehandling kan også bli brukt for å tette blodårene som lekker (4).

Virkningsmekanisme

Fluocinolonacetonid er et antiinflammatorisk middel (kortikosteroid). Kortikosteroider hemmer den inflammatoriske responsen til en mengde betennelsesfremkallende stoffer. De hemmer ødem, fibrinutfelling, kapillardilatasjon, leukocytmigrasjon, nydannelse av kapillarer, nydannelse av fibroblaster, utfelling av kollagen, samt arrdannelse i forbindelse med inflammasjon (1).

Godkjent indikasjon

- Iluvien er indisert til behandling av synsreduksjon i forbindelse med kronisk DMO som vurderes utilstrekkelig mottakelig for tilgjengelige terapier.
- Iluvien er indisert til forebygging av tilbakefall av tilbakevendende ikke-infeksiøs uveitt som rammer øyets bakre segment (1).

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

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

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst en klinisk studie (randomisert, dobbeltblindet, multisenter, fase III-studie).

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne (≥ 18 år) med DMO, diabetes type 1 eller 2 og som minst en gang tidligere har blitt behandlet med laserkoagulasjon (N = 956)	0,2 eller 0,5 mikrogram/døgn fluocinolonacetonid intravitrealt implantat	Sham (placebo) intravitrealt injeksjon	36 måneder: Prosentandel forsøkspersoner med ≥ 15 bokstaver forbedring ift. baseline i best korrigert synsskarphet	NCT00344968 FAME-studien Randomisert, dobbeltblindet, multisenter, fase III-studie	Resultater foreligger.

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Ingen relevante identifisert.
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (6).
Metodevarsel	- Det foreligger minst et relevant metodevarsel (7).

4. Referanser

- (1) Preparatomtale Iluvien. Statens legemiddelverk. [oppdatert 2 mai 2019]. Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelsok.no/ layouts/15/Preparatomtaler/Spc/14-9997.pdf>
- (2) Iluvien – 190 mikrog. Statens legemiddelverk. [hentet 4 juni 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelsok.no/sider/Legemiddelvisning.aspx?pakningId=3f0b1487-2af2-4953-ad14-370ea2d4c964&searchquery=iluvien&f=Han;Mti;Vir;ATC;Var;Mar;Mid;Avr;gen;par;&pane=0>
- (3) Diabetes og syn. Volvat. [hentet 4 juni 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.volvat.no/tjenester/oyelege/diabetes-og-syn/>
- (4) Diabetes makula ødem. Helse Stavanger. [hentet 4 juni 2021]. Tilgjengelig fra: <https://helse-stavanger.no/behandlinger/diabetes-makula-odem>
- (5) Lee R, et al. Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss. Eye and vision 2015; 2(1):1-25.
- (6) Fluocinolone acetonide intravitreal implant for treating chronic diabetic macular oedema after an inadequate response to prior therapy. National Institute for Health and Care Excellence. [oppdatert 27 november 2013]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta301>
- (7) Fluocinolone acetonide intravitreal insert (Iluvien) for diabetic macular oedema. National Institute for Health Research (NIHR) Innovation Observatory. [oppdatert desember 2009]. Tilgjengelig fra: <http://www.io.nihr.ac.uk/report/fluocinolone-acetonide-intravitreal-insert-iluvien-for-diabetic-macular-oedema/>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
11.06.2021	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden
*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no . Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.	

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2021_089 Fluocinolonacetonid (Iluvien) til behandling av synsreduksjon i forbindelse med kronisk diabetisk makulaødem (DMO) som vurderes utilstrekkelig mottakelig for tilgjengelige terapier	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Ingen kunnskap om bruk av metoden.
Er det klinisk behov for metoden?	I selekterte tilfeller kan det være bruk for metoden
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Ingen erfaring med metoden til aktuell pasientgruppe.
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Nei, denne metoden trenger ikke å prioriteres for metodevurdering. Årsaken er at vi i dag har virksom og i de fleste tilfeller god behandling for kronisk diabetisk makulaødem. Etablert behandling er injeksjoner med vekstfaktorhemmere (anti-VEGF), fokal laser/grid laserbehandling i selekterte tilfeller, eller Ozurdex (Deksamethason) steroid implantat. Disse metodene gir god effekt.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Det foreligger en studie som er randomisert, dobbeltblind, multisenter, fase 3-studie (FAME studien, 2014). Dette var to parallelle studier der 956 pasienter ble randomisert til å få 0,2 eller 0,5 mikrogram Flucinolonacetonid implantat vs. Placebo. Beste korrigerte visus var signifikant bedre i gruppen som fikk Flucinolonacetonid implantat sammenlignet med Placebo. Dette gjaldt spesielt for kronisk vs. akutt DME. Dette er en studie fra 2014, og det er ikke gjort en direkte sammenligning med annen etablert behandling.
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Den etablerte behandlingen i dag baserer seg på god dokumentasjon fra blant annet fra Diabetic retinopathy clinical research network (DRCR.net) når det gjelder både

	anti-VEGF intravitreale injeksjoner for å behandle DME (Diabetic macular edema) og laser behandling. I selekterte tilfeller kan laserbehandling brukes. Ved dårlig effekt av anti-VEGF behandling kan intravitert implantat med Ozurdex (Deksamethason) brukes. Ozurdex brukes ofte som andre valg etter anti-VEGF slik anbefaling og praksis er i dag.
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	I de fleste tilfellene gir allerede etablert behandling tilfredsstillende resultater. Derfor er det ikke nødvendig med metodevurdering av Flucinolonacetonid implantat (Iluvien) for DME. Den nye metoden er også kostbar og innebærer økt risiko for utvikling av cataract og glaukom.
Generell tilbakemelding fra kliniker	Metoden kan eventuelt vurderes i selekterte tilfeller, spesielt hos pasienter som tidligere har respondert bra på steroider uten forhøyet intraokulært trykk eller er tidligere cataract operert.

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Noopur Kumar	Overlege Avdelingssjef	Avdeling for Øyesykdommer, St. Olavs Hospital.

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

Innspill fra kliniker om at legemidlet kan tenkes brukt i særskilte tilfeller.
SLV har ikke kommet med en anbefaling. Vurdere om en forenklet metodevurdering er tilstrekkelig
Vurderes sammen med ID2021_090

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_089

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.5.2019 NEI ☐

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

Gis intravitrealt

Saksnummer 149-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_090 Fluocinolonacetonid (Iluvien) til forebygging av tilbakefall av tilbakevendende ikke-infeksiøs uveitt som rammer øyets bakre segment (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- MT siden juli 2014, men ikke markedsført i Norge før 1. juni 2021.
- Legemiddelform: intravitrealt implantat i applikator.
- Forekomst ikke-infeksiøs uveitt (2016, EU): < 4,8 tilfeller per 10.000 personer
- Fluocinolonacetonid er et antiinflammatorisk middel (kortikosteroid).
- Identifisert to fase III studier hvor resultater foreligger.

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: (hele innspillet vedlagt)

Faglig innspill: I selekterte tilfeller kan det være behov for Flucinolonacetonid implantat i klinisk praksis, men det er ikke behov for å prioritere metoden for en metodevurdering. Årsaken er at vi i dag har intravitale steroider som f.eks. Triamcinolon og Ozurdex (Dexamethason) implantat for behandling av non-infeksiøse uveitter. Flucinolonacetonid implantater (Iluvien) har en høy kostnad. Det vil også kunne forekomme bivirkninger relatert til forhøyet intraokulært trykk og cataract utvikling. Dette er viktige momenter, spesielt fordi en stor andel av pasienter med kronisk non-infeksiøs uveitt er unge, og har sykdommen i mange år. Det er derfor viktig at inflammasjonen holdes stabilisert gjennom flere år. Anbefaler at preparatet ikke innføres som metode, men kan brukes i selekterte tilfeller. Bruk bør trolig vurderes av to spesialister og det bør forbeholdes tilfeller der annen etablert behandling ikke kan brukes eller ikke har hatt ønsket effekt

Samlet vurdering/anbefaling: Innspill fra kliniker om at legemidlet kan tenkes brukt i særskilte tilfeller. SLV har ikke kommet med en anbefaling. Vurdere om en forenklet metodevurdering er tilstrekkelig. Vurderes sammen med ID2021_089

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer påvirkes.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret er plassert hos RHF-ene siden 01.05.2019.

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Fluocinolonacetonid (Iluvien) til forebyggende behandling av tilbakefall av tilbakevendende ikke-infeksiøs uveitt som rammer øyets bakre segment

1.1 Oppsummering*

Metoden omfatter et legemiddel som fikk MT i juli 2014, men som ikke ble markedsført i Norge før 1. juni 2021 (1-2).

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: S01B A15

Virkestoffnavn:
Fluocinolonacetonid

Handelsnavn: Iluvien (2)

Legemiddelform:
Intravitrealt implantat i
applikator

MT-søker/innehaver:
Alimera Sciences Limited
(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

☒ Specialisthelsetjenesten
☐ 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
☐ 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 nymetoder.no. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Om MedNytt](https://om.mednytt.no).

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Uveitt er en synstruende betennelse i øyet som rammer uvea. Uvea omfatter regnbuehinnen (iris), strålelegemet (corpus ciliare) og årehinnen (choroidea). Den vanligste årsaken til uveitt er en autoimmun reaksjon, det vil si at immunsystemet angriper eget vev. Uveitter kan også skyldes en infeksjon med bakterier, virus eller parasitter. Uveitt deles i fremre, intermedier eller bakre uveitt. Enkelte betennelser går raskt over med behandling, mens andre gir permanent skade som kan gi alvorlig synsreduksjon (3, 4). I 2016 var forekomsten av ikke-infeksiøs uveitt < 4,8 tilfeller per 10 000 personer i EU (5).

Dagens behandling

Behandling med kortikosteroider er førstevalg ved ikke-infeksiøse uveitter. I noen tilfeller kan det bli aktuelt å behandle med andre typer immunhemmende medisiner (3,6).

Virkningsmekanisme

Fluocinolonacetonid er et antiinflammatorisk middel (kortikosteroid). Kortikosteroider hemmer den inflammatoriske responsen til en mengde betennelsesfremkallende stoffer. De hemmer ødem, fibrinutfelling, kapillardilatasjon, leukocytmigrasjon, nydannelse av kapillarer, nydannelse av fibroblaster, utfelling av kollagen, samt arrdannelse i forbindelse med inflammasjon (1).

Godkjent indikasjon

- Iluvien er indisert til behandling av synsreduksjon i forbindelse med kronisk DMO som vurderes utilstrekkelig mottakelig for tilgjengelige terapier.
- Iluvien er indisert til forebygging av tilbakefall av tilbakevendende ikke-infeksiøs uveitt som rammer øyets bakre segment (1).

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

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

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst en klinisk studie (randomisert, dobbeltblindet, multisenter, fase III-studie).

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne (≥ 18 år) med tilbakevendende og vedvarende ikke-infeksiøs uveitt i øyets bakre segment (N =129)	0,2 mikrogram /døgn fluocinolonacetonid intravitrealt implantat	Sham (placebo) intravitrealt injeksjon	Andelen av forsøkspersoner med fravær av tilbakefall av uveitt fra randomisering til måned 6	NCT01694186 PSV-FAI-001-studien Randomisert, dobbeltblindet, multisenter, fase III-studie	Resultater foreligger.
Voksne (≥ 18 år) med tilbakevendende og vedvarende ikke-infeksiøs uveitt i øyets bakre segment (N = 153)	0,2 mikrogram /døgn fluocinolonacetonid intravitrealt implantat	Sham (placebo) intravitrealt injeksjon	Andelen av forsøkspersoner med fravær av tilbakefall av uveitt fra randomisering til måned 6	NCT02746991 PSV-FAI-005-studien Randomisert, dobbeltblindet, multisenter, fase III-studie	Resultater foreligger.

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Ingen relevante identifisert.
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (7).
Metodevarsel	- Ingen relevante identifisert.

4. Referanser

- (1) Preparatomtale Iluvien. Statens legemiddelverk. [oppdatert 2 mai 2019]. Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelsok.no/ layouts/15/Preparatomtaler/Spc/14-9997.pdf>
- (2) Iluvien – 190 mikrog. Statens legemiddelverk. [hentet 4 juni 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelsok.no/sider/Legemiddelvisning.aspx?pakningId=3f0b1487-2af2-4953-ad14-370ea2d4c964&searchquery=iluvien&f=Han;Mti;Vir;ATC;Var;Mar;Mid;Avr;gen;par;&pane=0>
- (3) Nasjonal kvalitetshåndbok for oftalmologi. Uveitt. Helsebiblioteket.no [oppdatert i 2016]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/oftalmologi/uveitt>
- (4) Uveitt. Store Medisinske Leksikon. [oppdatert 28 januar 2020]. Tilgjengelig fra: <https://sml.snl.no/uveitt>
- (5) EU/3/16/1647. European Medicines Agency. [hentet 4 juni 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3161647>
- (6) Regnbuehinnebetennelse (iridocyklitt). Norsk Helseinformatikk (NHI.no). [oppdatert 22 september 2020]. Tilgjengelig fra: <https://nhi.no/sykdommer/oye/regnbuehinnen-sykdom/regnbuehinnebetennelse-iridocyklitt/>
- (7) Fluocinolone acetonide intravitreal implant for treating recurrent non-infectious uveitis. National Institute for Health and Care Excellence. [oppdatert 31 juli 2019]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta590>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
11.06.2021	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden
*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no . Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.	

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2021_090 Flucinolonacetonid intraviteralt implantat (Iluvien) til behandling av non-infeksiøs uveitt	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	God kunnskap om behandling av pasientgruppen med non-infeksiøse uveitter. Ingen kunnskaper om bruk av denne spesifikke metoden.
Er det klinisk behov for metoden?	I selekterte tilfeller kan det være behov for Flucinolonacetonid implantat i klinisk praksis. Dette kan gjelde uveitt pasienter med svikt på andre intraviterale steroid baserte medikamenter eller systemisk immunsuppresjon. Det vil gjelde for et få antall pasienter per år.
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Ingen erfaring med denne spesifikke metoden.
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Det er ikke behov for å prioritere metoden for en metodevurdering. Årsaken er at vi i dag har intraviterale steroider som f.eks. Triamcinolon og Ozurdex (Dexamethason) implantat for behandling av non-infeksiøse uveitter. Dessuten er det i mange tilfeller nødvendig med systemisk immunsuppressiv behandling. Dette bruker vi regelmessig i klinikken. Flucinolonacetonid implantater (Iluvien) har en høy kostnad. Det vil også kunne forekomme bivirkninger relatert til forhøyet intraokulært trykk og cataract utvikling. Dette er viktige momenter, spesielt fordi en stor andel av pasienter med kronisk non-infeksiøs uveitt er unge, og har sykdommen i mange år. Det er derfor viktig at inflammasjonen holdes stabilisert gjennom flere år.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Det foreligger en fase 3 prospektiv, dobbelblindet, multisenter studie, publisert i Ophthalmology ved Jaffe et.al i 2020. Studien

	fulgte pasientene i 36 måneder og viste signifikant reduksjon av uveitt tilbakefall hos pasienter som fikk Flucinolonacetonid implantat sammenlignet med placebo. Det ville vært interessant med ytterligere studier som direkte sammenlignet metoden med andre etablerte behandlingsmetoder
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Blant regelmessig brukte og etablerte metoder finnes blant steroider: Triamcinolon injeksjoner Ozurdex (Dexamethason) implantater Prednisolon systemisk behandling Systemisk immunsuppresjon (DMARDs) - Cyclosporin A (Sandimmun Neoral) - Methotrexat - Cell Cept - Biologiske medikamenter: TNF alfa hemmere som Adalimumab (Humira, Hyrimoz) og Infliximab (Remicade, Remsima, Flixabi, Inflectra) er godt dokumentert i behandlingen av uveitt. -
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Andre relevante forhold er kostnad. Flucinolonacetonid (Iluvien) implantat har en høy kostnad, og kostnaden er betydelig høyere en eksisterende steroider til intraviteralt bruk. Prisen på ett Iluvien implantet er i følge Felleskatalogen på 130008,-. Kostnaden for biologisk behandling ved uveitter er selvsagt også høy, men disse behandlingene kan ikke direkte sammenlignes. Ved non-infeksiøse uveitter kan det foreligge underliggende autoimmun systemsykdom som også trenger behandling, i disse tilfellene er det nødvendig å bruke systemisk immunsuppresjon, samt i en del andre tilfeller. Ved bilateral øyesykdom kan det også være nødvendig å velge systemisk immunsuppresjon for å stabilisere sykdomsprosessen i begge øyene..
Generell tilbakemelding fra kliniker	Anbefaler at preparatet ikke innføres som metode, men kan brukes i selekterte tilfeller. Bruk bør trolig vurderes av to spesialister og det bør forbeholdes tilfeller der annen etablert behandling ikke kan brukes eller ikke har hatt ønsket effekt

Avsender av faglig innspill: Noopur Kumar, overlege/avd.sjef – Avdeling for Øyesykdommer.

Navn	Stilling	Arbeidssted
Noopur Kumer	Overlege/ Avdelingssjef	Avdeling for Øyesykdommer St. Olavs Hospital

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

Innspill fra kliniker om at legemidlet kan tenkes brukt i særskilte tilfeller.
SLV har ikke kommet med en anbefaling. Vurdere om en forenklet metodevurdering er tilstrekkelig
Vurderes sammen med ID2021_089

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_090

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.5.2019 NEI ☐

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

Gis intravitrealt

Saksnummer 150-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_091 Cytarabin / Daunorubicin (Vyxeos liposomal) til behandling ved relapserende eller refraktær akutt myelogen leukemi (AML) hos barn (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Metoden gjelder en indikasjonsutvidelse. Foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos EMA. Tilkjent orphan drug designation.
- Legemiddelform: pulver til konsentrat for infusjonsvæske.
- Virkestoffene er kjemoterapeutika som hemmer syntesen av DNA, og hindrer dermed vekst av celler som deler seg hurtig (som kreftceller). Virkestoffene er innkapslet i liposomer og avgis over lengre tid til leukemiske celler.
- Diagnostiseres årlig om lag 35-40 tilfeller av leukemi blant barn under 15 år, hvor av 10-15% av disse er AML. Fåttall av dette igjen er pasienter med relapserende og/eller refraktær AML.
- Dagens behandling er i henhold til gjeldende NOPHO-protokoll hvor det er vanlig å behandle med såkalte FLA-kombinasjoner, som er kombinasjoner av fludarabin og høydose cytarabin, med eller uten tillegg av et antracyklin.
- Identifisert en klinisk studie hvor det foreligger resultater fra første datakutt. Estimert avsluttet juni 2023 (etter 5 års oppfølging).
- Legemiddelverket foreslår hurtig metodevurdering.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF: (hele innspillet vedlagt)

Faglig innspill: Det er klinisk behov for metoden, og den kan øke overlevelse og være mindre toksisk.

Samlet vurdering / anbefaling: Metodevurdering anbefales.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF: (hele innspillet vedlagt)

Faglig innspill: Kliniker svarer som nasjonal hovedutprøver for NOPHO-AML studiene hos barn. Dreier seg om ytterst få pediatriske pasienter med residivert AML, gjennomsnittlig ca. 1-3 pasienter per år i Norge. Foreløpig inngår Vyxeos liposomal ikke i de Nordiske anbefalinger for residivbehandling av AML hos barn. I utvalgte, meget få tilfeller kan det tenkes at det er klinisk behov for metoden, men det vil da mest sannsynlig skje i rammen av kliniske studier. Mener det er litt tidlig å gjennomføre en metodevurdering på det nåværende tidspunktet. Det er ikke nok dokumentasjon per dags dato til å innføre metoden utenfor kliniske studier.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft hos barn (26.05.2020) kan påvirkes. Ser behov for en hurtig

NYE METODER

metodevurdering. Foreløpig lite dokumentasjon, støtter fagmiljøet i at det er litt tidlig å gjennomføre metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 01.06.2018.

Metodevarsel			
1. Status og oppsummering			
Daunorubicin/cytarabin (Vyxeos liposomal) til behandling ved relapserende eller refraktær akutt myelogen leukemi (AML) hos pediatriske pasienter			
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) (1). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (1).			
1.2 Kort om metoden	1.3 Metodetype	1.5 Finansieringsansvar	1.6 Fagområde
ATC-kode: L01XY01 Virkestoffnavn: Daunorubicin/cytarabine Handelsnavn: Vyxeos liposomal Legemiddelform: Pulver til konsentrat for infusjonsvæske MT-søker/innehaver: Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd. (2)	☒ Legemiddel ☐ Annet 1.4 Tag (merknad) ☐ Vaksine ☐ Genterapi ☐ Medisinsk stråling ☐ Companion diagnostics ☐ Annet:	☒ Specialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd: blåresept ☐ Kommune ☐ Annet:	Kreftsykdommer; Blod- beinmargs- og lymfekreft
1.7 Bestillingsanbefaling		1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering	
Metodevurderinger ☐ Fullstendig metodevurdering ☒ Hurtig metodevurdering (CUA) ☐ Forenklet vurdering ☐ Avvente bestilling ☐ Ingen metodevurdering Kommentar:		☒ Klinisk effekt relativ til komparator ☒ Sikkerhet relativ til komparator ☒ Kostnader / Ressursbruk ☒ Kostnadseffektivitet 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](#). For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Om MedNytt](#).

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Akutt myelogen leukemi (AML) karakteriseres av uhemmet vekst og deling av umodne blodceller av typen myeloblaster. Opphopning av umodne blodceller i beinmargen hemmer blodstamceller (hematopoietiske stamceller) og gir beinmargssvikt med risiko for anemi, infeksjoner og blødninger. Ubehandlet er sykdommen svært alvorlig, men de fleste barn og unge med AML blir friske med rett behandling. Prognosen er dårligere for pasienter med AML som er relapserende (tilbakefall av sykdom) og/eller refraktær (responderer dårlig på standard behandling).

Det diagnostiseres rundt 150 nye tilfeller av AML i Norge årlig, og svært få av disse er hos barn (3). Blant barn under 15 år diagnostiseres det årlig om lag 35-40 nye tilfeller av leukemi, hvorav 10-15 % er AML (4). Kun et fåtall av disse igjen er pasienter med relapserende og/eller refraktær AML.

Dagens behandling

Det foreligger nasjonale behandlingsretningslinjer for behandling av maligne blodsykdommer (3), samt nasjonale behandlingsretningslinjer for kreft hos barn (4), begge oppdatert 2020.

Behandling av leukemi hos barn opptil 18 år skjer etter felles nordiske retningslinjer (www.nopho.org), og det er utarbeidet egne behandlingsprotokoller for AML. Behandlingen er basert på en kombinasjon av antracykliner (eksempelvis daunorubicin), cytarabin og etoposid i induksjonsfasen (første to kurer), samt høydose cytarabin alene eller kombinert med etoposid eller antracyklin i konsolideringskurene. Pasienter med høyrisikosykdom (dårlig behandlingsrespons eller tilstedeværelse av visse mutasjoner) bør tilbys allogen stamcelletransplantasjon i første remisjon (4).

For barn og unge med relapserende og/eller refraktær AML, er det i henhold til gjeldende NOPHO-protokoll vanlig å behandle med såkalte FLA-kombinasjoner, som er kombinasjoner av fludarabin (30 mg/m² dag 1-5) og høydose cytarabin (2000 mg/m² dag 1-5), med eller uten tillegg av et antrasyklin. FLA-basert behandling (FLAG-Ida) er også et alternativ for voksne pasienter med refraktær eller relapserende sykdom (3).

Virkningsmekanisme	Vyxeos liposomal er et kombinasjonspreparat av daunorubicin (et antracyklin) og cytarabin fast kombinert i et liposomalt bæresystem. Begge virkestoffene er kjemoterapeutika som hemmer syntesen av DNA, og hindrer dermed vekst av celler som deler seg hurtig (som kreftceller). Virkestoffene er innkapslet i liposomer og avgis over lengre tid til leukemiske celler.
Tidligere godkjent indikasjon	Behandling av voksne personer med nylig diagnostisert, terapirelatert akutt myelogen leukemi (t-AML) eller AML med myelodysplasirelaterte forandringer (AML-MRC) (2).
Mulig indikasjon	Daunorubicin/cytarabin (Vyxeos liposomal) til behandling ved relapserende eller refraktær akutt myelogen leukemi (AML) hos pediatrike pasienter (1).
Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics	☐ Metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis) ☒ Metoden vil ikke medføre bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis) ☐ Det er på nåværende tidspunkt uavklart om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst en klinisk studie

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Barn og unge 1-21 år med relapserende eller refraktær AML. Kun pasienter i første tilbakefall var aktuelle for effektdelen av studien. (n=38)	Syklus 1: Cytarabin (intratekalt) dag 0 og dag 28-30 eller opptil 7 dager før første dag i syklus 2; liposomal daunorubicin/ cytarabin (i.v) dag 1, 3 og 5 Syklus 2: FLAG (fludarabin 30 mg/m² på dag 1-5; cytarabin 2000 mg/m² på dag 1-5; filgrastim 5 ug/kg på dag 1-5 og dag 15 frem til absolutt antall neutrofiler > 500/uL	Ingen	Fase I (n=6): Dosering og toksisitet Fase II (n=32): Responsrate (CR + CRp)	AAML1421 NCT02642965 Fase I/II	Første datakutt desember 2018 Resultater foreligger Estimert avsluttet (5 års oppfølging) juni 2023

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Det er ikke identifisert noen tidligere metodevurderinger av legemidler for behandling av AML hos barn og ungdom - Vyxeos liposomal har tidligere blitt metodevurdert, men for voksne pasienter med nylig diagnostisert, terapirelatert akutt myelogen leukemi (t-AML) eller AML med myelodysplasirelaterte forandringer (AML-MRC) (se Nye Metoder ID2018_063; beslutning foreligger og metoden er ikke innført) - Flere andre metoder som omfatter behandling av AML hos voksne pasienter har tidligere blitt metodevurdert eller er foreslått til nasjonal metodevurdering (for status, se Nye Metoder)
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Ingen relevante identifisert
Metodevarsel	- Det foreligger minst et relevant metodevarsel (5).

4. Referanser

1. Committee for medicinal products for human use (CHMP). Agenda for the meeting on 17-20 May 2021. European Medicines Agency. Tilgjengelig fra https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-17-20-may-2021-meeting_en.pdf
2. Statens Legemiddelverk; [Preparatomtale Vyxeos](#)
3. [Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer](#). Oslo: Helsedirektoratet; 2020. IS-2930.
4. [Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft hos barn](#). Oslo: Helsedirektoratet; 2020. IS-2925.
5. [Liposomal cytarabine-daunorubicin for treating relapsed or refractory acute myeloid leukaemia in paediatric patients](#). Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2020. Health Technology Briefing NIHRIO ID: 29863.

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
18.06.2021	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

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

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode: ID2021_091 Cytarabin og Daunorubicin (Vyxeos liposomal) til behandling ved relapserende eller refraktær akutt myelogen leukemi (AML) hos barn	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Vyxeos er en liposomal kombinasjon av daunorubicin, en antracyklin-topoisomeraseinhibitor, og cytarabin, en nukleosidmetabolsk hemmer, som nå er indisert for behandling av nydiagnostisert t-AML eller AML-MRC hos voksne og barn 1 år og eldre.
Er det klinisk behov for metoden?	Ja
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Teoretisk
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Ja. Vyxeos liposomal kan øke overlevelse og være mindre toksisk andre ikke kombinert intensiv cellegift hos barn og unge voksne som gjennomgår behandling.
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)	Standard kjemoterapi: Daunorubicin og Cytarabine
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Sikkerheten og effekten av Vyxeos i kombinasjon med cellegift hos barn med alvorlig tilbakefall og refrakter akutt myeloid leukemi kan gi bedre resultater enn standard cellegift.

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Dorota Wojcik	overlege	Barne- og ungdomsklinikken (BUK) Helse Bergen HF

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

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.

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

Metode ID2021_091 Cytarabin og Daunorubicin (Vyxeos liposomal) til behandling ved relapserende eller refraktær akutt myelogen leukemi (AML) hos barn.	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Jeg svarer som nasjonal hovedutprøver for NOPHO-AML-studiene hos barn. Det dreier seg om ytterst få pediatriske pasienter med residivert AML, gjennomsnittlig ca 1-3 pasienter per år i Norge. Foreløpig inngår Vyxeos liposomal ikke i de Nordiske anbefalinger for residivbehandling av AML hos barn.
Er det klinisk behov for metoden?	I utvalgte, meget få tilfeller kan det tenkes, men det vil da mest sannsynlig skje i rammen av kliniske studier.
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Ingen egen erfaring, hittil ikke brukt i Norge (og så vidt jeg vet ikke i Norden)
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Jeg mener det er litt tidlig å gjennomføre en metodevurdering på det nåværende tidspunktet.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Det finnes en del publikasjoner om voksne (med sprikende resultater), men så vidt jeg vet ikke mer enn artikkelen som er nevnt i metodevarselen for pediatrisk AML.
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Kjenner ikke til noen utover etablert residivbehandling
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Det er ikke nok dokumentasjon per dags dato til å innføre metoden utenfor kliniske studier.

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Bernward Zeller	Overlege, PhD	Barneavdeling for kreft- og blodsykdommer, BAR, OUS
Samlet vurdering/prioritering (fylles ut av RHF-koordinator)		

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_091

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

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

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft hos barn (26.05.2020)

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☒

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

Foreløpig lite dokumentasjon, støtter fagmiljøet i at det er litt tidlig å gjennomføre metodevurdering.

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

Navn: Seniorrådgiver Borghild Svorken
E-post: borgchild.svorken@gmail.com
Tlf.: 98822164

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.6.2018 NEI ☐

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

Ny indikasjon, orphan

Saksnummer 151-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_093 Tofacitinib (Xeljanz) til behandling av aktiv ankyloserende spondylitt hos voksne som ikke har respondert tilfredsstillende på konvensjonell behandling. (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Indikasjonsutvidelse.
- Foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos EMA og FDA.
- Legemiddelform: Tablett
- Virkestoffet et selektivt immunsuppressivt middel. Tofacitinib er en potent, selektiv hemmer av JAK-familien. Hemmer JAK1, JAK2, JAK3 og i mindre grad TYK2.
- Ankyloserende spondylitt (AS) (tidligere kalt Bekhterevs sykdom) er en kronisk, inflammatorisk sykdom som hovedsakelig angriper ledd og sener i bekkenet, ryggen, nakken og brystkassen
- Følgende legemidler inngår i gjeldende anbefalinger for aktiv ankyloserende spondylitt (AS): adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliksimab og sekukinumab.
- Identifisert en kliniske fase III-studie som ble avsluttet i august 2020 og fra hvilken resultater foreligger.
- Legemiddelverket foreslår en forenklet vurdering.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

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

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø: Har ikke egen klinisk erfaring med bruk a JAK-hemmere til aktuell indikasjon/pasientgruppe, men til revmatoid artritt.

-Lister fem situasjoner hvor det, blant annet, er klinisk behov for flere behandlingsalternativer- se innspillet for disse. Tofacitinib har en annen virkningsmekanisme enn de andre tilgjengelige medikamentene, noe som generelt er en fordel dersom pasienten ikke har hatt tilfredsstillende behandlingsrespons på andre medikamenter eller det har vært medikamentreaksjoner.

- Bør prioriteres for metodevurdering basert på det kliniske behovet og nylig publisert randomisert kontrollert studie. Den randomiserte studien gir et godt grunnlag for vurdering av klinisk effekt. Det er imidlertid relativt lite antall inkluderte pasienter og noe kort oppfølgningstid.

- For ankyloserende spondylitt er det etablert behandling med TNF- og IL17-hemmer, i tillegg til trening og NSAIDs. Vi forventer at det vil bli tilgjengelig flere medikamenter rettet mot IL17 og JAK, blant annet er en annen JAK-hemmer (upadacitinib) til nasjonal metodevurdering.

-Andre relevante forhold: Gjeldende «LIS-anbud» antar likeverdighet mellom de godkjente medikamentene. Man bør derfor vurdere effekt og sikkerhet relativt til etablert behandling før nye medikamenter inkluderes i anbudet. Det er nylig kommet data som viser økt forekomst av hjerteinfarkt og kreftsykdom hos pasienter med revmatoid artritt som behandles med tofacitinib, sammenliknet med pasienter behandlet med TNF-hemmer. Viser til Sikkerhetsinformasjon sendt fra Pfizer i samarbeid med Statens legemiddelverk 6.7.21: «Tofacitinib skal kun brukes til følgende

NYE METODER

pasientgrupper dersom ingen egnede behandlingsalternativer er tilgjengelige: Eldre over 65 år, røykere eller tidligere røykere, samt pasienter med andre risikofaktorer for kardiovaskulær sykdom eller maligniteter.»

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

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

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 01.06.2013.

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Tofacitinib (Xeljanz) til behandling av aktiv ankyloserende spondylitt (AS) hos voksne pasienter som ikke har respondert tilfredsstillende på konvensjonell behandling

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

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: L04AA29

Virkestoffnavn: Tofacitinib

Handelsnavn: Xeljanz

Legemiddelform:

MT-søker/innehaver:
Pfizer (1,2)

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

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
☐ Etske vurderinger
☐ Organisatoriske konsekvenser
☐ Annet

Kommentar:

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Ankyloserende spondylitt (AS) (tidligere kalt Bekhterevs sykdom) er en kronisk, inflammatorisk sykdom som hovedsakelig angriper ledd og sener i bekkenet, ryggen, nakken og brystkassen, men også perifere ledd kan rammes (f.eks. kjeveledd, skuldre, hofter, knær). Betennelse i et av leddene nederst i ryggen med strukturforandringer påvist ved røntgen er et av diagnosekriteriene. Sykdommen kjennetegnes først og fremst ved morgenstivhet i nedre del av ryggen og i mindre grad av smerter. Typisk er at smerter og stivhet bedres ved fysisk aktivitet, men ikke av hvile. Tilstanden innebærer økt tilbøyelighet til inflammasjon på steder der sener, ligamenter eller leddkapsler fester til bein (entesitt). Sykdommen forekommer hyppigere hos individer med genetisk disposisjon og debuterer vanligvis mellom 18 og 40 års alder. Ved debut under 18 år betraktes sykdommen som juvenil. Tilstanden er hyppigere hos menn enn hos kvinner (2-3:1). Prevalensen i befolkningen er rapportert å ligge mellom 0,2 og 1,1 %. Det er anslått at om lag 40 000 nordmenn har sykdommen (3,4).

Dagens behandling

I 2006 ble det etablert et internasjonalt samarbeidsprosjekt for bl.a. utarbeidelse av anbefalinger for diagnostikk og behandling av AS. Disse er diskutert av norske eksperter og presentert i Tidsskrift for den norske legeforening i 2007 (5). Svakheten med denne konsensus-anbefalingen er at det ble besluttet å ikke ta med biologiske legemidler og at evidensen for anbefalingene er svak. Det var imidlertid stor grad av enighet blant ekspertene om følgende:

Egentrening og trening veiledet av fysioterapeut er sentralt i behandlingen. 1.linjebehandling med legemidler omfatter NSAID-preparater (ibuprofen, diklofenak, naproksen), inkludert COX-2 hemmere (celekoksib, etorikoksib, parekoksib), ved behov når det ikke foreligger kontraindikasjoner, samt intraartikulære kortikosteroid-injeksjoner.

Ikke-biologiske sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs) anbefales ikke som behandling av entesitt/kostokondritt (betennelse i brystbeinet/ribbeina), og det er dokumentert at disse ikke har effekt. Det er også dokumentert at kontinuerlig bruk av NSAIDs har marginalt bedre effekt på sykdommen enn behandling ved behov. Denne effekten er imidlertid såpass beskjeden at det ikke oppveier den økte risikoen for bivirkninger og kontinuerlig behandling frarådes derfor.

Biologiske DMARDs, både TNF-hemmere og interleukin-hemmere er vist å gi effekt på sykdomsaktivitet ved AS. Norsk etablert praksis er at biologiske legemidler er indisert hos pasienter som ikke har hatt tilfredsstillende effekt av to ulike NSAIDs. Sykehusinkjøp HF, divisjon legemidler (LIS) inngår prisavtaler og gir anbefalinger for valg av biologiske legemidler til bruk i behandlingen, herunder også ved AS (TNF BIO). Følgende legemidler inngår i gjeldende anbefalinger for AS: adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab og sekukinumab (6).

Virkningsmekanisme

Tofacitinib er en potent, selektiv hemmer av Januskinase (JAK)-familien (JAK1, JAK2, JAK3 og i mindre grad TYK2). Hemming av JAK1 og JAK3 med tofacitinib svekker signaleringen av interleukiner (IL-2, -4, -6, -7, -9, -15, -21) og interferoner av type I og type II, noe som vil føre til modulering av immunrespons og av inflammatorisk respons.

Tidligere godkjent indikasjon

Revmatoid artritt:
Tofacitinib i kombinasjon med metotreksat (MTX) er indisert til behandling av moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt (RA) hos voksne pasienter som har respondert utilstrekkelig på eller er intolerante overfor ett eller flere DMARDs. Tofacitinib kan gis som monoterapi ved intoleranse overfor MTX eller når behandling med MTX er uhensiktsmessig.

Psoriasisartritt:
Tofacitinib i kombinasjon med MTX er indisert til behandling av aktiv psoriasisartritt (PsA) hos voksne pasienter som har respondert utilstrekkelig eller som er intolerante overfor en tidligere behandling med DMARD.

Ulcerøs kolitt:
Tofacitinib er indisert til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt som har hatt utilstrekkelig respons, tapt respons, eller var intolerant overfor enten konvensjonell behandling eller et biologisk legemiddel.

Mulig indikasjon

Behandling av (aktiv) ankyloserende spondylitt hos voksne pasienter som ikke har respondert tilfredsstillende på konvensjonell behandling (1,2).

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

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

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst én pivotal klinisk studie, som oppsummert under. Den aktuelle studien er en randomisert, dobbeltblindet, placebo-kontrollert fase III-studie hos pasienter med aktiv ankyloserende spondylitt (AS).

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter (kvinner og menn) ≥18 år med aktiv ankyloserende spondylitt (AS), som har hatt inadekvat respons på eller er intolerante overfor NSAIDs (n=270)	Tofacitinib tabletter 5 mg 2x daglig i 48 uker	Placebo tabletter 2x daglig i 16 uker, etterfulgt av tofacitinib tabletter 5 mg 2x daglig i 32 uker (totalt 48 ukers behandlingstid)	Andel pasienter som oppnår ASAS20 respons etter 16 uker.	NCT03502616 ; EudraCTnr. 2018-000226-58; A3921120; Fase III	Studien er avsluttet (august 2020). Resultater foreligger .

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Metoden har vært til nasjonal metodevurdering, men med andre indikasjoner (revmatoid artritt, psoriasisartritt og ulcerøs kolitt). Beslutning foreligger (se NyeMetoder ID2016 098, ID2017 108 og ID2018 029). - Metoden er også foreslått til nasjonal metodevurdering, men med en annen indikasjon (barneleddgikt; polyartikulær juvenil idiopatisk artritt) (for status se NyeMetoder ID2021 052). - Annen behandlingsmetode som omfatter samme indikasjon (ankyloserende spondylitt) er til nasjonal metodevurdering (for status se NyeMetoder ID2020 081). I tillegg har en annen behandlingsmetode vært til nasjonal metodevurdering og beslutning foreligger (se NyeMetoder ID2015 024).
Metodevurdering / systematisk oversikt - internasjonalt -	- Det foreligger internasjonale metodevurderinger eller systematiske oversikter som kan være relevante (7,8). - Metoden er under vurdering hos NICE, UK (9).
Metodevarsel	- Det foreligger internasjonale metodevarsler om metoden (1,10).

4. Referanser

- 1) Tofacitinib: Xeljanz -- Ankylosing spondylitis (AS) in adults who have responded inadequately to conventional therapy. Specialist Pharmacy Service, NHS. (25.02.2021). Tilgjengelig fra: <https://www.sankps.nhs.uk/medicines/tofacitinib/>
- 2) Committee for medicinal products for human use (CHMP), Agenda for the meeting on 17-20 May 2021. European Medicines Agency. Tilgjengelig fra https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-17-20-may-2021-meeting_en.pdf
- 3) Ankyloserende spondylitt. Norsk elektronisk legehåndbok. (19.10.2020). Tilgjengelig fra: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/revmatologi/tilstander-og-sykdommer/artritter/ankyloserende-spondylitt/#reference-11>
- 4) Bekhterevs sykdom. Norsk helseinformatikk (NHI.no). (14.09.2020). Tilgjengelig fra: <https://nhi.no/sykdommer/muskelskjelett/bekhterev/bekhterev-oversikt/?hp=true>
- 5) Dagfinrud H et al. Bekhterevs sykdom – en konsensus om diagnostikk og behandling. Tidsskr Nor Lægeforen 2007; 127: 3209-12. Tilgjengelig fra: <https://tidsskriftet.no/2007/12/oversiktsartikkel/bekhterevs-sykdom-en-konsensus-om-diagnostikk-og-behandling>
- 6) Avtaler legemidler – TNF BIO. Sykehusinnkjøp. Hentet 07.04.2021 fra <https://sykehusinnkjop.no/avtaler-legemidler/tnf-bio#anbefalinger--avtaleprodukter>
- 7) Deodhar A, Chakravarty SD, Cameron C, Peterson S, Hensman R, Fogarty S, Spin P, Kafka S, Nair S, Gensler LS. A systematic review and network meta-analysis of current and investigational treatments for active ankylosing spondylitis. Clin Rheumatol. 2020 Aug;39(8):2307-2315. Tilgjengelig fra: <https://www.epistemonikos.org/en/documents/ce07dfcbad5f3c83b6eb0c8925da634122dc34e8>
- 8) Lee YH, Song GG. Janus kinase inhibitors for treating active ankylosing spondylitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. Z Rheumatol. 2020 Dec 18. English. doi: 10.1007/s00393-020-00948-3. Tilgjengelig fra: <https://www.epistemonikos.org/en/documents/04ef141f63acc90488dc442100b838b42d78a76d>
- 9) Tofacitinib for treating active ankylosing spondylitis (ID3865). Proposed (GID-TA10771). London: National Institute for Health and Care Excellence. (02.02.2021). Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/proposed/gid-ta10771/documents>
- 10) Tofacitinib for Ankylosing Spondylitis. Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2020. Health Technology Briefing NIHRIO ID: 24128. Tilgjengelig fra: <http://www.io.nihr.ac.uk/report/tofacitinib-for-ankylosing-spondylitis/>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
18.06.2021	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden
*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no . Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.	

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2021_093 Tofacitinib (Xeljanz) til behandling av aktiv ankyloserende spondylitt hos voksne som ikke har respondert tilfredsstillende på konvensjonell behandling.	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Vi har ikke klinisk erfaring med bruk av JAK-hemmere for ankyloserende spondylitt eller annen aksial spondyloartritt, men bruker JAK-hemmere, inkludert tofacitinib, i behandling av revmatoid artritt. Vi har ikke gjennomført forskning på denne problemstillingen.
Er det klinisk behov for metoden?	For denne pasientgruppen er det etablert bruk av medikamentell behandling med god effekt og akseptabel sikkerhetsprofil. Det er klinisk behov for flere behandlingsalternativer blant annet ved følgende situasjoner: 1. Ikke tilfredsstillende behandlingsrespons på de andre aktuelle medikamentene. 2. Medikamentreaksjoner på de andre aktuelle medikamentene. 3. Kontraindikasjoner, absolutte eller relative, for behandling med de andre aktuelle medikamentene. Dette inkluderer aktiv eller tidligere kreftsykdom, infeksjonstendens, tarmsykdom (for sekukinumab) m.m. 4. Ønske om peroral behandling for pasienter som ikke klarer eller ønsker å bruke subkutan eller intravenøs behandling. 5. Ønske om medikament med kort halveringstid ved infeksjonstendens. Tofacitinib har en annen virkningsmekanisme enn de andre tilgjengelige medikamentene, noe som generelt er en fordel dersom pasienten ikke har hatt tilfredsstillende behandlingsrespons på andre medikamenter eller det har vært medikamentreaksjoner.
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Vi har ikke erfaring med metoden til aktuell pasientgruppe.
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Ja. Basert på det kliniske behovet og nylig publisert randomisert kontrollert studie.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Den viktigste kilden til kunnskap om metoden er en publisert randomisert kontrollert studie. I tillegg har man sikkerhetsdata fra bruk av medikamentet for andre

	indikasjoner, og andre studier som er relevante for vurdering av behandlingseffekt (som fase-2-studie og studier på andre medikamenter med liknende virkningsmekanisme). Den randomiserte kontrollerte studien gir et godt grunnlag for vurdering av om medikamentet har klinisk effekt. Det er imidlertid relativt lite antall inkluderte pasienter (n=269) og noe kort oppfølgingstid (kun 16 uker placebo-kontrollert og 48 uker totalt).
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	For ankyloserende spondylitt er det etablert behandling med TNF-hemmere (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab og infliximab) og IL17-hemmer (sekukinumab), i tillegg til trening og NSAIDs. Særlig for TNF-hemmere er det omfattende publisert forskning og bred klinisk erfaring. Vi forventer at det vil bli tilgjengelig flere medikamenter rettet mot IL17 og JAK, blant annet er en annen JAK-hemmer (upadacitinib) til nasjonal metodevurdering.
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Gjeldende innkjøpsordning for legemidler ved ankyloserende spondylitt («LIS-anbudet») antar likeverdighet mellom de godkjente medikamentene. Man bør derfor vurdere effekt og sikkerhet relativt til etablert behandling før nye medikamenter inkluderes i anbudet. Det er nylig kommet data som viser økt forekomst av hjerteinfarkt og kreftsykdom hos pasienter med revmatoid artritt som behandles med tofacitinib, sammenliknet med pasienter behandlet med TNF-hemmer. Viser til Sikkerhetsinformasjon sendt fra Pfizer i samarbeid med Statens legemiddelverk 6.7.21: «Tofacitinib skal kun brukes til følgende pasientgrupper dersom ingen egnede behandlingsalternativer er tilgjengelige: Eldre over 65 år, røykere eller tidligere røykere, samt pasienter med andre risikofaktorer for kardiovaskulær sykdom eller maligniteter.»

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Eirik Klami Kristianslund <i>De faglige innspillene i dette dokumentet er forankret i fagmiljø og ledelse ved klinikken.</i>	Konstituert overlege Forsker	Diakonhjemmet Sykehus Klinikk for revmatologi og forskning

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

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_093

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.1.2013 NEI ☐

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

Indikasjonsutvidelse

Saksnummer 152-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_094 Selinexor (Nexpovio) i kombinasjonsbehandling med bortezomib og deksametason til voksne med myelomatose som har mottatt minst en tidligere behandling. (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Indikasjonsutvidelse
- Foreløpig ikke MT i Norge eller EU men er under vurdering hos EMA.
- Legemiddelform: Tablett
- Identifisert en kliniske fase III-studie som det foreligger resultater fra, og som ventes å slutføres i 2023.
- Fullstendig metodevurdering på terapiområdet – se ID2019_072
- Legemiddelverket foreslår en hurtig metodevurdering.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

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

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø: Kjent med metoden fra hematologiske tidsskrifter, prøvd på en pasient.

-Bispesifikke antistoffer virker interessant, og det er i noen grad et klinsikt behov for metoden.

Det er ellers mange behandlinger for myelomatose.

-Vedrørende prioritering av en metodevurdering så virker det ok med en hurtig metodevurdering som SLV forslår. Det er lite dokumentasjon - usikker på om det er tilstrekkelig til en metodevurdering.

-Generell tilbakemelding: Ikke veldig viktig, men vil bli innført i mange land. Virkningsmekanismen er ny og man ser responser som for enkelte pasienter vil være verdifulle.

Samlet vurdering/prioritering: SLV sin anbefaling om hurtig metodevurdering støttes

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Kan påvirke Handlingsprogram for maligne blodsykdommer. Ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene fra 15.07.2019.

Metodevarsel			
1. Status og oppsummering Selinexor (Nexpovio) i kombinasjon med bortezomib og deksametason til behandling av voksne pasienter med myelomatose som har mottatt minst en tidligere behandling			
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) (1, 2).			
1.2 Kort om metoden ATC-kode: L01XX66 Virkestoffnavn: Selinexor Handelsnavn: Nexpovio Legemiddelform: Tablett, filmdrasjert MT-søker/innehaver: Karyopharm Europe GmbH (3)	1.3 Metodetype ☒ Legemiddel ☐ Annet: <i>diagnostikk/tester/medisinsk utstyr, prosedyre/organisatoriske tiltak</i> 1.4 Tag (merknad) ☐ Vaksine ☐ Genterapi ☐ Medisinsk stråling ☐ Companion diagnostics ☐ Annet:	1.5 Finansieringsansvar ☒ Spesialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd: blåresept ☐ Kommune ☐ Annet:	1.6 Fagområde Kreftsykdommer
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](#). For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Om MedNytt](#).

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Myelomatose (benmargskreft, multippelt myelom) er en blodkreftform hvor enkeltkloner av plasmaceller (antistoffproduserende B-celler) i benmargen vokser ukontrollert. Symptomer oppstår vanligvis når plasmacellene etter hvert infiltrerer andre organer. Utviklingen av sykdommen er ofte snikende og gir få symptomer i begynnelsen. Symptomer kan være vedvarende uforklarlige rygg- eller andre skjelettsmerter, benbrudd, nedsatt nyrefunksjon, anemi, gjentatte eller vedvarende infeksjoner, samt tretthet, slapphet og svakhet i muskler (4, 5).

Rundt 2600 personer lever i dag diagnosen myelomatose i Norge, og i 2019 ble det diagnostisert 506 nye tilfeller, hvorav 296 var menn og 210 kvinner. Median alder ved diagnosetidspunktet var 71 år (6).

Dagens behandling

Myelomatose er vanligvis karakterisert av gjentatte tilbakefall. Hensikten med behandling er derfor å bedre livskvaliteten og å forlenge overlevelse. Behandlingsvalg vil variere ut i fra pasientens alder og sykdomsutvikling, samt tilpasses den enkelte pasient ut fra toleranse, samtidige sykdommer og allmenntilstand. De fleste pasientene har gjentatte tilbakefall, som kan gjøre det utfordrende å finne egnet behandling over tid (4, 5, 7). Det finnes et pakkeforløp for myelomatose som har som mål å bidra til rask utredning og oppstart av behandling (8).

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer (oppdatert i 2020) foreligger. Hos pasienter under 70 år er førstevalg ved behandling høydose kjemoterapi med autoglog stamcellestøtte (HMAS). En rekke ulike kombinasjonsregimer av legemidler benyttes ved residiverende refraktær myelomatose. Disse inkluderer alkylende substanser (cyklofosamid, bendamustin), immunmodulerende midler (lenalidomid, pomalidomid), kortikosteroider (deksametason, prednisolon), proteasomhemmere (bortezomib, karfilzomib, ixazomib), antistoffer (daratumumab, elotuzumab) og HDAC-hemmere (panobinostat) (7).

Virkningsmekanisme

Selinexor is a reversible covalent selective inhibitor of nuclear export (SINE) that specifically blocks exportin 1 (XPO1). XPO1 is the major mediator of the nuclear export of many cargo proteins including tumour suppressor proteins (TSPs), growth regulators and mRNAs of growth-promoting (oncogenic) proteins. XPO1 inhibition by selinexor leads to marked accumulation of TSPs in the nucleus, cell cycle arrest, reductions in several oncoproteins such as c-Myc and cyclin D1, and apoptosis of cancer cells (9).

Tidligere godkjent indikasjon

NEXPOVIO er indisert i kombinasjon med deksametason for behandling av multippelt myelom hos voksne pasienter som har fått minst fire tidligere behandlinger, som har sykdom som er refraktær overfor minst to proteasomhemmere, to immunmodulerende midler og ett anti-CD38 monoklonalt antistoff, og som har vist sykdomsprogresjon ved den forrige behandlingen (10).

Mulig indikasjon

Selinexor (Nexpvio) i kombinasjon med bortezomib og deksametason til behandling av voksne pasienter med myelomatose som har mottatt minst en tidligere behandling (2).

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

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

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 med myelomatose som har mottatt 1 til 3 tidligere behandlinger mot myelomatose. (n=402)	Selinexor 100 mg + Bortezomib 1.3 mg/m2 + dexksametason 20mg	Bortezomib 1.3 mg/m2 + dexksametason 20mg	Progresjonsfri overlevelse	BOSTON NCT03110562 Phase 3	Estimert slutført 2023 Resultater foreligger .

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - <i>nasjonalt/lokalt</i> -	Det har blitt gjennomført en rekke norske metodevurderinger av legemidler til behandling av myelomatose i ulike behandlingslinjer (for mer informasjon se NyeMetoder). Metoden er foreslått til nasjonal vurdering, men med en annen indikasjon (for status se NyeMetoder ID2019_080). Terapiområdet er foreslått til en nasjonal fullstendig metodevurdering (for status se NyeMetoder ID2019_072).
Metodevurdering / systematiske oversikt - <i>internasjonalt</i> -	Det pågår minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (11).
Metodevarsel	Det foreligger minst et relevant metodevarsel (12, 13).

4. Referanser

1. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS [Available from: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210326151138/anx_151138_en.pdf.
2. Committee for medicinal products for human use (CHMP). Agenda for the meeting on 17-20 May 2021 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-17-20-may-2021-meeting_en.pdf.
3. Committee for medicinal products for human use (CHMP), Final Minutes for the meeting on 28-31 January 2019. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-chmp-meeting-28-31-january-2019_en.pdf.
4. Benmargskreft (myelomatose). Helse Norge [Available from: <https://www.helsenorge.no/sykdom/kreft/benmargskreft-myelomatose/#behandling>.
5. Benmargskreft (myelomatose). Kreftlex. [Available from: <https://kreftlex.no/Myelomatose>.
6. Cancer in Norway 2019 [Available from: <https://www.kreftregisteret.no/Generelt/Rapporter/Cancer-in-Norway/cancer-in-norway-2019/>.
7. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer. Nasjonal faglig retningslinje. Helsedirektoratet [Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/maligne-blodsykdommer-handlingsprogram>.
8. Myelomatose. Pakkeforløp. Helsedirektoratet [Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/pakkeforlop/myelomatose>.
9. Summary of opinion (initial authorisation) [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-nexpovio_en.pdf.
10. Nexpovio [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/nexpovio>.
11. Selinexor with bortezomib and low-dose dexamethasone for treating relapsed refractory multiple myeloma (ID3797) [nettdokument]. London: National Institute for Health and Care Excellence. In development (GID-TA10646). [oppdatert 25. august 2020; lest 05. mai 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10646/documents>
12. Selinexor in addition to bortezomib and low-dose dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2020. Health Technology Briefing NIHRIO ID: 10759. .
13. Selinexor: Nexpovio (EU), Xpovio (US) · Relapsed or refractory multiple myeloma - as second to fourth-line therapy in combination with bortezomib and dexamethasone [nettdokument]. Specialist Pharmacy Service, NHS. [oppdatert 11. februar 2020; lest 05. mai 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/selinexor/>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
18.06.2021	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

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

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2021_094: Selinexor (Nexpovio) i kombinasjon med bortezomib og deksametason til behandling av voksne pasienter med myelomatose som har mottatt minst en tidligere behandling	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Kjent fra hematologiske tidsskrifter
Er det klinisk behov for metoden?	Ja i noen grad
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Har prøvd behandlingen på 1 pasient.
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Dette er ikke et særskilt viktig legemiddel. SLV foreslår hurtig metodevurdering. Virker OK
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Lite dokumentasjon - Usikker på om det som er tilstrekkelig til en metodevurdering
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Bispesifikke antistoffer virker interessant Det er ellers mange behandlinger for myelomatose
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	
Generell tilbakemelding fra kliniker	Ikke veldig viktig, men vil bli innført i mange land. Virkningsmekanismen er ny og man ser responser som for enkelte pasienter vil være verdifulle.

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Henrik Hjorth-Hansen	Avdelingssjef	St Olavs Hospital Blodsykdommer

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

SLV sin anbefaling om hurtig metodevurdering støttes

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_094

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Handlingsprogram for maligne blodsykdommer

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn: Bente Bryhn
E-post: Bente.Bryhn@helsedir.no
Tlf.: 928 23 841

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 15.7.2019 NEI ☐

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

Indikasjonsutvidelse

Saksnummer 153-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_095 Risankizumab (Skyrizi) til behandling av voksne med aktiv psoriasisartritt (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Indikasjonsutvidelse.
- Foreløpig ikke MT i Norge, EU eller USA, men er under vurdering hos EMA og FDA.
- Legemiddelform: Injeksjonsvæske
- Immunsuppressivt legemiddel, en interleukinhemmer. IL-23.
- Psoriasisartritt (PsA) er en autoimmun, inflammatorisk leddsykdom som forekommer hos pasienter med psoriasis. PsA klassifiseres alltid som spondyloartritt.
- Identifisert to kliniske fase III-studier som begge ventes å ferdigstilles i 2024.
- Legemiddelverket foreslår en forenklet metodevurdering.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

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

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Faglig innspill: Ikke erfaring med bruk av risankizumab, verken i klinikk eller forskning til aktuell pasientgruppe.

- For denne pasientgruppen er det etablert bruk av medikamentell behandling med god effekt og akseptabel sikkerhetsprofil. Lister tre situasjoner hvor det likevel er klinisk behov for flere behandlingsalternativer- se innspillet for disse. I tillegg er det behov for medikamenter med bedre effekt på entesitter.

- Bør prioriteres for metodevurdering basert på det kliniske behovet og tilgjengelig kunnskap. Det forutsetter tilgang til resultater fra de relevante studiene, enten ved at de blir publisert eller tilgjengelig på annen måte. To randomiserte kontrollerte studier er ikke publisert, men presentert på den europeiske revmatologikongressen EULAR i juni 2021. Ut fra abstractene bør studiene kunne gi et godt grunnlag for vurdering av klinisk effekt ved psoriasisartritt. Sikkerhetsdata er tilgjengelig både fra denne studien og fra studier på andre indikasjoner.

-For psoriasisartritt er det etablert behandling med TNF-hemmere, IL17-hemmere og IL12/23-hemmer, i tillegg til konvensjonelle sykdomsmodifiserende medikamenter. En JAK-hemmer (upadacitinib) er nylig besluttet innført. Særlig for TNF-hemmere er det omfattende publisert forskning og bred klinisk erfaring. Vi forventer at flere medikamenter rettet mot IL17, IL23 og JAK vil bli tilgjengelig.

- Gjeldende «LIS-anbudet» antar likeverdighet mellom de godkjente medikamentene. Det er derfor viktig at man vurderer effekt og sikkerhet relativt til etablert behandling før nye medikamenter inkluderes i anbudet. En slik vurdering bør gjøres for psoriasisartritt selv om det er gjort for psoriasis, fordi effekten på forskjellige aspekter av psoriasisartritt varierer mellom de ulike medikamentene. Spesielt har man erfaring med at andre medikamenter kan ha langt bedre effekt på hudpsoriasis enn øvrige strukturer affisert ved psoriasisartritt.

NYE METODER

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

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

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 01.01.2013.

Metodevarsel			
1. Status og oppsummering			
Risankizumab (Skyrizi) til behandling av voksne med aktiv psoriasisartritt (PsA)			
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) og US Food and Drug Administration (FDA) (1).			
1.2 Kort om metoden ATC-kode: L04AC18 Virkestoffnavn: Risankizumab Handelsnavn: Skyrizi Legemiddelform: Injeksjonsvæske, oppløsning MT-søker/innehaver: AbbVie (1)	1.3 Metodetype ☒ Legemiddel ☐ Annet: <i>diagnostikk/tester/medisinsk utstyr, prosedyre/organisatoriske tiltak</i> 1.4 Tag (merknad) ☐ Vaksine ☐ Genterapi ☐ Medisinsk stråling ☐ Companion diagnostics ☐ Annet:	1.5 Finansieringsansvar ☒ Specialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd: blåresept ☐ Kommune ☐ Annet:	1.6 Fagområde Muskel-, skjelett- og bindevevssykdommer
1.7 Bestillingsanbefaling Metodevurderinger ☐ Fullstendig metodevurdering ☐ Hurtig metodevurdering (CUA) ☒ Forenklet vurdering ☐ Avvente bestilling ☐ Ingen metodevurdering Kommentar:		1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering ☒ Klinisk effekt relativ til komparator ☐ Juridiske konsekvenser ☒ Sikkerhet relativ til komparator ☐ Etske vurderinger ☒ Kostnader / Ressursbruk ☐ Organisatoriske konsekvenser ☐ Kostnadseffektivitet ☐ Annet Kommentar:	

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Psoriasisartritt (PsA) er en autoimmun, inflammatorisk leddsykdom som forekommer hos pasienter med psoriasis. PsA klassifiseres alltid som spondyloartritt (2). PsA utvikles oftest over mange år med leddsmerter, hevelse, ømhet og bevegelsesinnskrenkning i de angrepne leddene. Dessuten kan det oppstå smerter ved festene for sener og leddbånd i hender og føtter, og i ryggstølen. Det er typisk at leddbetennelsen ikke er symmetrisk på kroppen, i motsetning til ved vanlig leddgikt. Ofte ser man også betennelse i de ytterste fingerleddene, hvilket er uvanlig ved leddgikt. Betennelser i en hel finger eller tå (daktylitt) er relativt vanlig. Andre funn som forekommer ved PsA er negleforandringer, betennelsessykdom i øynene eller tarm, og hælsmarter (betennelse i et senefeste) (3). Ca. 70 % av pasientene som får PsA har allerede diagnosen psoriasis, men hos 15-20 % kommer hudsykdommen etter leddbetennelsen. Hos resten oppstår det samtidig (3).

Prevalensen for PsA i Norge er ca. 0,1–0,2 % og er like vanlig hos kvinner som hos menn (4, 5). Det tilsvarer ca. 5 000-11 000 pasienter. Sykdommen starter oftest i alderen mellom 30 og 50 år (3).

Dagens behandling

Det finnes for tiden ingen nasjonale retningslinjer for bruk av biologiske legemidler i behandling av PsA. Det finnes en nasjonal veileder i revmatologi med et kapittel om PsA (4). Behandlingsmålet er å redusere betennelsesreaksjoner i ledd, sener og bindevev for å forebygge permanente skader på ledd samt å lindre smerter og redusere hudsymptomer. Nivå på behandlingen avgjøres av antall involverte ledd og grad av inflammasjon.

Ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) kan benyttes ved behov for symptomlindrende behandling. Steroidinjeksjoner er indisert ved mono-/oligoartritt, som tilleggsbehandling av polyartritt samt ved entesitt (inflammasjon i sener, ligamenter og leddkapsler der de fester seg til skjelettet) og daktylitt. Konvensjonelle syntetisk DMARDs (csDMARDs) er indisert ved perifer artritt, særlig ved mange affiserte ledd, forhøyet SR/CRP, daktylitt samt ved påvist leddskade. Metotreksat er førstevalg. Alternativene leflunomid og sulfasalazin forventes å ha mindre effekt på hud. Ved inadekvat respons etter 3-6 måneder på minst ett csDMARD bør tilleggsbehandling med biologiske DMARDs (bDMARDs) vurderes. TNF- α -hemmer er førstevalg. Aktuelle legemidler i LIS TNF/BIO-anbud: adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab eller infliximab. Ved manglende respons på behandling med bDMARD bør det vurderes bytte til annet bDMARD, inkludert bytte mellom TNF- α -hemmer (4).

Virkningsmekanisme

Risankizumab er et humanisert immunglobulin G1 monoklonalt antistoff som bindes selektivt med høy affinitet til p19-subenheten av humant interleukin 23 (IL-23)-cytokin uten å bindes til IL-12, og hemmer dens interaksjon med IL-23-reseptorkomplekset. IL-23 er et cytokin som er involvert i inflammasjon og immunrespons. Risankizumab hemmer IL-23-avhengig cellesignalisering og frisetting av proinflammatoriske cytokiner ved å blokkere IL-23 fra å binde seg til sin reseptor (6).

Tidligere godkjent indikasjon

Risankizumab (Skyrizi) er fra før indisert til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne som er kandidater for systemisk behandling (6).

Mulig indikasjon

Til behandling av voksne med aktiv psoriasisartritt (1).

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

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

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst en randomisert kontrollert (RCT), klinisk fase III-studie.

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter med aktiv PsA som har hatt inadekvat respons / intoleranse / kontraindikasjon mot csDMARDs. N=880	Risankizumab subkutant i 24 uker (periode 1) etterfulgt av risankizumab, subkutant i 184 uker (periode 2).	Placeboinjeksjon subkutant i 24 uker (periode 1) etterfulgt av risankizumab, subkutant i 184 uker (periode 2).	ACR20	NCT03675308 M16-011 EudraCT 2017-002465-22 KEEPsAKE-1 Fase III	Estimated Study Completion Date: 1. september, 2024
Voksne pasienter med aktiv PsA som har hatt inadekvat respons / intoleranse mot biologiske terapi og/eller csDMARDs. N=420	Risankizumab subkutant i 24 uker (periode 1) etterfulgt av risankizumab, subkutant i 184 uker (periode 2).	Placeboinjeksjon subkutant i 24 uker (periode 1) etterfulgt av risankizumab, subkutant i 184 uker (periode 2).	ACR20	NCT03671148 M15-998 EudraCT 2017-002464-40 KEEPsAKE-2 Fase III	Estimated Study Completion Date: 17. mai, 2024

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	Metoden er foreslått til nasjonal vurdering, men med en annen indikasjon (for status se NyeMetoder ID2018_130). Andre behandlingsmetoder/diagnostiske tester/fremgangsmåter som omfatter indikasjonen psoriasisartritt er foreslått til nasjonal metodevurdering (for status se Nye metoder ID2015_002 , ID2015_024 , ID2017_017 , ID2017_084 , ID2017_108 , ID2019_140 , ID2020_080).
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (7, 8).
Metodevarsel	Det foreligger minst et relevant metodevarsel (1, 9).

4. Referanser

1. Risankizumab: Skyrizi - Psoriatic arthritis. Specialist Pharmacy Service, NHS. [oppdatert 13. April 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/risankizumab/>.
2. Norsk legemiddelhåndbok. T17.1.3.2 Psoriasisarttritt. [Oppdatert: 20. oktober 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelhandboka.no/legacy/chapter/T17.1.3.2>.
3. Norsk helseinformatikk. Psoriasisarttritt. [Sist revidert: 3. november 2020]. Tilgjengelig fra: <https://nhi.no/sykdommer/hud/psoriasis/psoriasisgikt/?page=all>.
4. Madland T.M. (2020). Nasjonal veilder i revmatologi. Artrittsykdommer: Psoriasisarttritt (PsA). Norsk revmatologi. [Oppdatert 26.11.2020]. Tilgjengelig fra: <https://norskrevmatologi.no/index.php?action=showtopic&topic=MUdYyQ29>.
5. Norsk kvalitetsregister for artrittsykdommer (NorArtritt). Årsrapport for 2019 med plan for forbedringstiltak. [Publisert: 30. september 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.kvalitetsregistre.no/sites/default/files/2021-02/%C3%85rsrapport%202019%20Norartritt.pdf>.
6. Statens legemiddelverk. Preparatomtale: Skyrizi. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/skyrizi-epar-product-information_no.pdf.
7. Kerschbaumer A, Smolen JS, Dougados M, de Wit M, Primdahl J, McInnes I, van der Heijde D, Baraliakos X, Falzon L, Gossec L. Pharmacological treatment of psoriatic arthritis: a systematic literature research for the 2019 update of the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis. 2020 Jun;79(6):778-786.
8. Risankizumab for previously treated active psoriatic arthritis (ID1399). London: National Institute for Health and Care Excellence. Proposed (GID-TA10819). [oppdatert 02. mars 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/proposed/gid-ta10819/documents>
9. Risankizumab (by subcutaneous injection) for Active Psoriatic Arthritis After Inadequate Control or Intolerance to Conventional Drugs. Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2017. Evidence Briefing NIHRIO (HSRIC) ID: 12540. .

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
18.06.2021	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

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

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2021_095 Risankizumab (Skyrizi) til behandling av voksne med aktiv psoriasisartritt	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Vi har ikke erfaring med bruk av risankizumab, verken i klinikk eller forskning.
Er det klinisk behov for metoden?	For denne pasientgruppen er det etablert bruk av medikamentell behandling med god effekt og akseptabel sikkerhetsprofil. Det er likevel klinisk behov for flere behandlingsalternativer, blant annet ved følgende situasjoner: 1. Ikke tilfredsstillende behandlingsrespons på de andre aktuelle medikamentene. 2. Medikamentreaksjoner på de andre aktuelle medikamentene 3. Kontraindikasjoner, absolutte eller relative, for behandling med de andre aktuelle medikamentene. Dette inkluderer aktiv eller tidligere kreftsykdom, infeksjonstendens, medikamentreaksjoner, tarmsykdom m.m. I tillegg er det behov for medikamenter med bedre effekt på entesitter.
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Ingen erfaring.
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Ja, basert på det kliniske behovet og tilgjengelig kunnskap om metoden. Det forutsetter tilgang til resultater fra de relevante studiene (se under), enten ved at de blir publisert eller tilgjengelig på annen måte.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	To randomiserte kontrollerte studier på behandling av psoriasisartritt med risankizumab er ikke publisert, men presentert på den europeiske revmatologikongressen EULAR i juni 2021. Ut fra abstractene bør studiene kunne gi et godt grunnlag for vurdering av om medikamentene har klinisk effekt ved psoriasisartritt. Sikkerhetsdata er tilgjengelig både fra denne studien og fra studier på andre

	indikasjoner.
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	For psoriasisartritt er det etablert behandling med TNF-hemmere (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab og infliximab), IL17-hemmere (sekukinumab og iksekizumab) og IL12/23-hemmer (ustekinumab), i tillegg til konvensjonelle sykdomsmodifiserende medikamenter som metotreksat og sulfasalazin. En JAK-hemmer (upadacitinib) er nylig besluttet innført. Særlig for TNF-hemmere er det omfattende publisert forskning og bred klinisk erfaring. Vi forventer at flere medikamenter rettet mot IL17, IL23 og JAK vil bli tilgjengelig, se blant annet metodevurderingene nevnt i metodevarselet.
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Gjeldende innkjøpsordning for legemidler ved psoriasisartritt («LIS-anbudet») antar likeverdighet mellom de godkjente medikamentene. Det er derfor viktig at man vurderer effekt og sikkerhet relativt til etablert behandling før nye medikamenter inkluderes i anbudet. En slik vurdering bør gjøres for psoriasisartritt selv om det er gjort for psoriasis, fordi effekten på forskjellige aspekter av psoriasisartritt (hudutslett, artritt, daktylitter, entesitter, spinal inflammasjon) varierer mellom de ulike medikamentene. Spesielt har man erfaring med at andre medikamenter kan ha langt bedre effekt på hudpsoriasis enn øvrige strukturer affisert ved psoriasisartritt.

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Eirik Klami Kristianslund <i>De faglige innspillene i dette dokumentet er forankret i fagmiljø og ledelse ved klinikken</i>	Konstituert overlege Forsker	Diakonhjemmet Sykehus Klinikk for revmatologi og forskning

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

--

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_095

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.1.2019 NEI ☐

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

Indikasjonsutvidelse

Saksnummer 154-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_096 Enfortumab vedotin til behandling av voksne med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom, som tidligere har blitt behandlet med platinumbasert kjemoterapi og PD-1-/PD-L1-hemmer. (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Nytt virkestoff.
- Foreløpig ikke MT i Norge eller EU men er under vurdering hos EMA. Metoden har MT i USA.
- Legemiddelform: Pulver til konsentrat til infusjonsvæske.
- Virkestoffet et antistoff-legemiddel som binder til et protein, Nestin-4, som gjenfinnes i store mengder i cellene til pasienter med kreft i urinblæren.
- Urotelialt karsinom, også kalt overgangsepitelkarsinom, er kreft som vokser ut fra epitelcellene i nyrebekkenet, urinlederne eller urinblæren. I dag er de aller fleste tilfellene er urotelialt karsinom lokalisert i urinblæren. Urotelialt karsinom i blæren er den hyppigste urologiske kreftform etter prostatakreft.
- Omtrent halvparten av pasientene er ikke aktuelle for cisplatin i førstelinje grunnet nedsatt nyrefunksjon. Et alternativ ved kontraindikasjon mot cisplatin er karboplatin/gemcitabin. Som andrelinjebehandling finnes det flere PD-1/PD-L1-hemmere (pembrolizumab, atezolizumab og nivolumab), samt vinflunin og taxan.
- Identifisert en kliniske fase III-studie med totaloverlevelse (OS) som primært hovedutfallsmål hvilken estimeres avsluttet i februar 2022, og en fase II studie som estimeres avsluttet i mai 2025.
- Legemiddelverket foreslår en hurtig metodevurdering.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

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

Helse Vest RHF:

Faglig innspill (1:2): Har ingen klinisks erfaring med metoden som ikke er tilgjengelig. Kunnskap kun fra litteratur.

-Det er et klinisk behov for metoden- aktuell behandling i 3. linje.

-Bør prioriteres for metodevurdering og det bør foreligge tilstrekkelig data fra fase III studie som foreligger.

-Ingen andre alternativer/relevante metoder i 3. linje. Erdaftinib kan være tilgjengelig for pasienter med fgfr mutasjon (compassionate use).

Andre forhold: God respons til å være 3 linje (40%), trengs ikke molekyldiagnostikk da target Nectin-4 er «highly expressed» i urotelialt carcinom

Faglig innspill (2:2): Det er ingen som har spesiell kjennskap eller erfaring med dette medikamentet.

- Utfra publiserte resultater er det interessant å få tilgang til et nytt behandlingsprinsipp for denne pasientgruppen.

Samlet vurdering/prioritering: Metodevurdering anbefales.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

NYE METODER

Helse Sør-Øst RHF:

Faglig innspill: Ingen erfaring med metoden til aktuell pasientgruppe. Kunnskap fra aktuelle publiserte fase II-III data.

- Det er et klinisk behov for metoden og den bør prioriteres for metodevurdering- det finnes ingen effektiv behandling for pasientgruppen i dag.
- Foreligger tilstrekkelig data -publisert fase III studie.
- Finnes ingen etablert behandling: FGFR-hemmer behandling kan bli aktuelt for en liten undergruppe, men fase III data foreligger ikke.
- Andre forhold: Sykdom som ofte er raskt utviklende og har dårlig prognose. Pasientgruppe med begrensede behandlingsmuligheter.

Helse Midt Norge RHF:

Faglig innspill: Ingen erfaring med metoden til aktuell pasientgruppe. Metoden er pt ikke i bruk (ikke MT eller EMA godkjent) Kunnskap fra publiserte fase II-III data, jfr metodevarsel.

- Det er et klinisk behov for metoden og den bør prioriteres for metodevurdering - godt dokumentert effektiv behandling i 3. linje mangler.
- Foreligger tilstrekkelig data: Klinisk effekt med ca 4 mnd forlenget median OS i Fase III-studie, godt beskrevet pasientpopulasjon, behandlingsregime og behandlingsvarighet. Bør gi godt grunnlag for kost-nytte analyse.
- Generell tilbakemelding: Anbefaler metodevurdering avgrenset til følgende pasientgruppe (alle 3 kriterier oppfylt):
 - metastatisk og/eller inoperabel urotelcancer
 - god allmenntilstand (PS 0-1)
 - tidligere progresjon på platinumbasert kjemoterapi og immunterapi (PD-1/PD-L1 hemmer)

Samlet vurdering/prioritering: SLV sin anbefaling om hurtig metodevurdering støttes. Begrensning av populasjonen som anbefalt fra kliniker kan vurderes.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Kan påvirke Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med nyrecellekreft (RCC) (under oppdatering) og Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av blæreog urotelkreft (oppdatert 2021).

-Ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret vil plasseres hos RHF-ene.

Metodevarsel			
1. Status og oppsummering			
Enfortumab vedotin til behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom, som tidligere har blitt behandlet med platinumbasert kjemoterapi og PD-1-/PD-L1-hemmer			
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 (1).			
1.2 Kort om metoden	1.3 Metodetype	1.5 Finansieringsansvar	1.6 Fagområde
ATC-kode: L01XC36 Virkestoffnavn: Enfortumab vedotin Handelsnavn: - Legemiddelform: Pulver til infusjonsvæske, oppløsning MT-søker/innehaver: Astellas (1)	☒ Legemiddel ☐ Annet 1.4 Tag (merknad) ☐ Vaksine ☐ Genterapi ☐ Medisinsk stråling ☐ Companion diagnostics ☐ Annet:	☒ Spesialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd: blåresept ☐ Kommune ☐ Annet:	Kreftsykdommer; Kreft i nyrer, urinveier og mannlige kjønnsorganer
1.7 Bestillingsanbefaling		1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering	
Metodevurderinger ☐ Fullstendig metodevurdering ☒ Hurtig metodevurdering (CUA) ☐ Forenklet vurdering ☐ Avvente bestilling ☐ Ingen metodevurdering Kommentar:		☒ Klinisk effekt relativ til komparator ☒ Sikkerhet relativ til komparator ☒ Kostnader / Ressursbruk ☒ Kostnadseffektivitet Kommentar:	
		☐ Juridiske konsekvenser ☐ Etske vurderinger ☐ Organisatoriske konsekvenser ☐ Annet	

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Urotelialt karsinom, også kalt overgangsepitelkarsinom, er kreft som vokser ut fra epitelcellene i nyrebekkenet, urinlederne eller urinblæren. I de aller fleste tilfellene er urotelialt karsinom lokalisert i urinblæren. Urotelialt karsinom i blæren er den hyppigste urologiske kreftform etter prostatakreft, samt den fjerde hyppigste kreftformen hos skandinaviske menn (menn/kvinner ratio er 3,2 basert på tall fra 2014-2018). Sykdommen forekommer svært sjelden før 45-50 års alder, og gjennomsnittsalder på diagnosetidspunkt er ifølge norske kliniske eksperter rundt 70 år. Flere livsstils- og miljømessige faktorer er kjent for å disponere for blærekreft, hvorav røyking og yrkeseksponering (visse industrier) er de viktigste. Risiko for utvikling av blærekreft er også dobbelt så høy for førstegrads familiemedlemmer til blærekreftpasienter (2,3).

I 2018 ble 1 516 personer rammet av blærekreft i Norge. Majoriteten av pasientene har en svulsttype med svært gode muligheter for helbredelse, men disse pasientene er likevel utsatt for residivrisiko og må som regel kontrolleres på spesialistnivå livet ut. Hos ca. 25 % av pasientene infiltrerer svulstene blærens muskellag og/eller har spredd seg til de regionale lymfeknutene på diagnosetidspunktet. Videre vil omtrent halvparten av cystektomerte pasienter få tilbakefall av sykdommen, ca. 30 % som lokale residiv i bekkenet, øvrige med fjernmetastaser. Median overlevelse uten kjemoterapi er samlet 3–6 måneder for pasienter med metastaser. I tidligere metodevurderinger har det blitt estimert at om lag 200-225 pasienter med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom er aktuelle for andrelinjebehandling med PD-1/PD-L1-hemmer hvert år i Norge. En del av disse pasientene vil være aktuelle for tredje linjebehandling med enfortumab vedotin (2-6).

Dagens behandling

Det foreligger et nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av blære- og urotelkreft oppdatert i april 2021 (2). Avansert blærekreft er kjemosensitiv og cisplatin er den mest effektive kjemoterapibehandlingen av urotelialt karsinom. Når det gjelder førstelinjebehandling av metastatisk sykdom har cisplatin i kombinasjon med metotreksat, vinblastin og adriamycin, eller i kombinasjon med gemcitabin best dokumentert effekt. Omtrent halvparten av pasientene er ikke aktuelle for cisplatin i førstelinje grunnet nedsatt nyrefunksjon. Et alternativ ved kontraindikasjon mot cisplatin er karboplatin/gemcitabin. Som andrelinjebehandling finnes det flere PD-1/PD-L1-hemmere (pembrolizumab, atezolizumab og nivolumab), samt vinflunin og taxan. Tredjelinjebehandling kan vurderes til pasienter som fortsatt er i god allmenntilstand (ECOG $\leq$ 1). Vinflunin eller taxan kan gis som tredje linjebehandling etter manglende effekt av eller progresjon under immunterapi. Hvis immunterapi er gitt som andrelinjebehandling, kan pasienter med initial respons på gemcitabin og lang progresjonsfri periode før andrelinjebehandling (minimum 6 mnd), vurderes for ny behandlingssyklus med gemcitabin (2).

Virkningsmekanisme

Enfortumab vedotin is an antibody-drug conjugate (ADC) that is administered intravenously. It works by selectively targeting the protein Nectin-4 which is found in high quantities in the cells of bladder cancer patients. When Enfortumab vedotin attaches to Nectin4 it causes the release of an anticancer agent, resulting in cancer cell death (9).

Tidligere godkjent indikasjon

-

Mulig indikasjon

Behandling av voksne med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom, som tidligere har blitt behandlet med platinumbasert kjemoterapi og PD-1/PD-L1 hemmer (1).

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

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

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av kliniske studier (åpne fase II- og III-studier, med/uten kontrollarm).

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne (≥ 18 år) med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom som har opplevd progresjon etter behandling med PD-1/PD-L1-hemmer, og som har mottatt platinabasert kjemoterapi tidligere (N = 608)	Enfortumab vedotin 1,25 mg/ kg kroppsvekt intravenøst på dag 1, 8 og 15 i en 28-dagers behandlingssyklus	Behandlers valg av docetaxel, vinflunin eller paklitaxel gitt på dag 1 i en 28-dagers behandlingssyklus. Mulighet for cross-over	Primært: totaloverlevelse (OS) <u>Viktige sekundære:</u> progresjonsfri overlevelse (PFS), objektiv responsrate (ORR), sykdomskontrollrate (DCR), responsvarighet, sikkerhet, livskvalitet	NCT03474107 EV-301 Fase III	Estimert avsluttet februar 2022 Første datakutt juli 2020 Resultater foreligger.
Voksne (≥ 18 år) med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom som har opplevd progresjon etter deres siste behandling, som har mottatt behandling med PD-1/PD-L1-hemmer, og: - har fått behandling med platinabasert kjemoterapi tidligere (kohort 1) - ikke har fått behandling med platinabasert kjemoterapi tidligere, og som er uaktuelle for cisplatin (kohort 2) (N = 219)	Enfortumab vedotin 1,25 mg/ kg kroppsvekt intravenøst på dag 1, 8 og 15 i en 28-dagers behandlingssyklus	Ingen	Primært: ORR <u>Viktige sekundære:</u> Varighet av respons, DCR, PFS, OS, sikkerhet	NCT03219333 EV-201 Fase II	Estimert avsluttet Mai 2025 Første datakutt oktober 2020 Resultater foreligger.

3.2 Metodevurderinger og -varsel

Metodevurdering - <i>nasjonalt/lokalt</i> -	- Andre behandlingsmetoder som omfatter lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom, men som gjelder andre behandlingslinjer er foreslått til nasjonal metodevurdering (for status se Nye metoder ID2016_046 , ID2020_057 , ID2021_034 , ID2016_95 , ID2017_060 og ID2018_001).
Metodevurdering / systematiske oversikt - <i>internasjonalt</i> -	- Det foreligger minst en relevant pågående internasjonal metodevurdering (8).
Metodevarsel	- Det foreligger minst ett relevant metodevarsel (1, 9).

4. Referanser

- (1) Enfortumab vedotin. Specialist Pharmacy Service. [oppdatert 28 april 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/enfortumab-vedotin/>
- (2) Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og g oppfølging av blære- og urotelkreft. Helsedirektoratet. [oppdatert 14 april 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/blaerekreft-handlingsprogram>
- (3) Hurtig metodevurdering. Nivolumab (Opdivo). Indikasjon IX: Behandling av lokalavansert inoperabelt eller metastatisk urotelialt karsinom hos voksne der tidligere platinabasert behandling har mislyktes. Statens legemiddelverk. [publisert 19 februar 2018]. Tilgjengelig fra: https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Nivolumab_urotelial%20cancer%20-%20hurtig%20metodevurdering.pdf
- (4) Blærekreft. Kreftregisteret. [hentet 7 mai 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.kreftregisteret.no/Temasider/kreftformer/blarekreft/>
- (5) Hurtig metodevurdering. Atezolizumab til behandling av pasienter med urotelialt karsinom som har mottatt kjemoterapi. Statens legemiddelverk. [publisert 27 april 2018]. Tilgjengelig fra: https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Atezolizumab_bl%C3%A6re%20-%20hurtig%20metodevurdering.pdf
- (6) Hurtig metodevurdering. Pembrolizumab (Keytruda). Indikasjon V: Behandling av lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom hos voksne som tidligere er behandlet med platinabasert kjemoterapi. [publisert 22 januar 2018]. Tilgjengelig fra: https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2017_060_Rapport.pdf
- (7) Rosenberg J, et al EV-101: A Phase I Study of Single-Agent Enfortumab Vedotin in Patients With Nectin-4–Positive Solid Tumors, Including Metastatic Urothelial Carcinoma. Journal of Clinical Oncology 2020; 38(10):1041.
- (8) Enfortumab vedotin for treating locally advanced or metastatic urothelial cancer after 2 therapies [ID3845]. National Institute for Health and Care Excellence. [oppdatert 28 april 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/proposed/gid-ta10727/documents>
- (9) Enfortumab vedotin for locally advanced or metastatic urothelial cancer. National Institute for Health Research (NIHR) Innovation Observatory. [oppdatert juli 2020]. Tilgjengelig fra: <http://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/2020/07/13663-Enfortumab-Vedotin-for-Urothelial-Cancer-V1.0-JUL2020.-Non-CONF.pdf>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
18.06.2021	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden
*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no . Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.	

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode: ID2021_096 Enfortumab vedotin til behandling av voksne med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom, som tidligere har blitt behandlet med platinumbasert kjemoterapi og PD-1-/PD-L1-hemmer.	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Ingen klinisk erfaring. Kun litteratur.
Er det klinisk behov for metoden?	Ja. Aktuell behandling i 3. linje
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Ingen – medik. ikke tilgjengelig
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. Fase III data foreligger.
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Ingen i 3 linje. Erdafitinib kan være tilgjengelig for pas. med fgfr mutasjon (compassionate use)
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	God respons til å være 3 linje (40%), trengs ikke molekyldiagnostikk da target Nectin-4 er «highly expressed» i urotelialt carcinom

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Svein Inge Helle	overlege	Kreftavdelingen Helse Bergen HF

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

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.

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

Metode: ID2021_096 Enfortumab vedotin til behandling av voksne med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom, som tidligere har blitt behandlet med platinumbasert kjemoterapi og PD-1-/PD-L1-hemmer.	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Det er ingen som har spesiell kjennskap eller erfaring med dette medikamentet
Er det klinisk behov for metoden?	
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Utfra publiserte resultater er det interessant å få tilgang til et nytt behandlingsprinsipp for denne pasientgruppen
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Bjørnar Gilje	Avdelingsoverlege	Avdeling for blod og kreftsykdommer Helse Stavanger HF

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

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.

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

Metode ID2021_096 Enfortumab vedotin til behandling av voksne med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom, som tidligere har blitt behandlet med platinumbasert kjemoterapi og PD-1-/PD-L1-hemmer.	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Aktuelle publikasjoner fase II og III
Er det klinisk behov for metoden?	Ja
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, ingen effektiv behandling finnes for pasientgruppen i dag (3. linjes behandling etter platinum og immunterapi)
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Ja, publisert fase III studie
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Ingen. (FGFR-hemmer behandling kan bli aktuelt for en liten undergruppe, men fase III data foreligger ikke).
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Sykdom som ofte er raskt utviklende og har dårlig prognose. Pasientgruppe med begrensede behandlingsmuligheter .

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Gunnar Tafjord	Overlege	AKB, uroonkologisk seksjon, OUS

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

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2021_096 Enfortumab vedotin til behandling av voksne med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom, som tidligere har blitt behandlet med platinumbasert kjemoterapi og PD-1-/PD-L1-hemmer.	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Publiserte fase II-III data, jfr metodevarsel.
Er det klinisk behov for metoden?	Ja. Godt dokumentert effektiv beh i 3. linje mangler.
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Ingen, metoden er pt ikke i bruk (ikke MT eller EMA godkj)
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Ja. Se spm 2.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Ja. Klinisk effekt med ca 4 mnd forlenget median OS i Fase III-studie, godt beskrevet pasientpopulasjon, behandlingsregime og behandlingsvarighet. Bør gi godt grunnlag for kost-nytte analyse.
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	
Generell tilbakemelding fra kliniker	Anbefaler metodevurdering avgrenset til flg. pasientgruppe (alle 3 kriterier oppfylt): • metastatisk og/eller inoperabel urotelcancer • god allmenntilstand (PS 0-1) • tidligere progresjon på platinumbasert kjemoterapi og immunterapi (PD-1/PD-L1 hemmer)

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Arne Solberg	Overlege/klinikksjef	Kreftklinikken St. Olavs hospital HF

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

SLV sin anbefaling om hurtig metodevurdering støttes.
Begrensning av populasjonen som anbefalt fra kliniker kan vurderes.

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_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.).

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med nyrecellekreft (RCC) (under oppdatering) og Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av blæreog urotelkreft (oppdatert 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
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 vil plasseres hos spesialisthelsetjenesten, mot kreftsykdom

Saksnummer 155-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_097 Inebilizumab til behandling av voksne med neuromyelitis optica-spektrumforstyrrelser. (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Nytt virkestoff.
- Foreløpig ikke MT i Norge eller EU men er under vurdering hos EMA. Metoden har MT i USA.
- Tilkjent orphan drug designation status.
- Legemiddelform: Konsentrat og væske til infusjonsvæske.
- Virkestoffet et monoklonalt antistoff rettet mot CD19 på overflaten av B-celler.
- Neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) er en sjelden inflammatorisk demyeliniserende sykdom i sentralnervesystemet, hovedsakelig i synsnerven (nevritt) og ryggmargen (myelitt).
- Dagens behandling: Attakker behandles med steroider eller eventuelt plasmaferese. For å forebygge attakker gis immunsuppressiv behandling som azatioprin, mykofenolatmofetil og evt. rituximab (antistoff mot CD20 på B-celler) og andre antistoffer. Hvis pasienten har vært anfallsfri i flere år, kan man forsøke å avslutte den immunsuppressive behandlingen
- Identifisert en fullført kliniske fase II/III-studie som det foreligger publiserte resultater fra.
- Andre behandlingsmetoder som omfatter samme indikasjon er foreslått til nasjonal metodevurdering ID2019_043 (Eculizumab) og ID2020_013 (Satralizumab)
- Legemiddelverket foreslår en hurtig metodevurdering.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

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

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Faglig innspill: Ingen egen erfaring da preparatet ikke har vært tilgjengelig og har ikke har deltatt i studie. Erfaring fra publisert studie og ulike abstracts på kongresser samt diskusjoner med kolleger som har deltatt i utprøving.

-Det er et klinisk behov for metoden og den bør prioriteres for metodevurdering. Pasientgruppen er relativt liten, men for de pasientene som ikke responderer på de tilgjengelige preparatene vil dette være et svært verdifullt alternativ / mulighet for betydelig effekt. Det foreligger tilstrekkelig publisert kunnskap til å gjøre en metodevurdering.

Andre forhold: Nei. Som anført en liten gruppe hvor flertallet vil kunne ha nytte av rituximab, men for de (igjen få) som ikke har nytte av dette er det viktig å ha alternativer.

Helse Midt Norge RHF:

Faglig innspill: Noen erfaring med pasientgruppen. Ingen erfaring med legemidlet til aktuell pasientgruppe. Ingen tidligere kunnskap om denne spesifikke metoden.

-Det er et klinsikt behov for metoden - behandlingsmulighetene er begrenset og det finnes i dag

NYE METODER

ingen markedsført evidensbasert behandling mot denne spesifikke tilstanden.

-Det foreligger 1 RCT, publisert i Lancet. Studien er placebokontrollert og viste god effekt. Det skulle helst vært flere studier, men tilstanden er meget sjelden og randomiserte studier derfor meget vanskelig å gjennomføre. Evidensgrunnlaget må regnes som akseptabelt.

-Bør ikke prioriteres for metodevurdering nå.

-Generell tilbakemelding: Anbefaler at medikamentet ikke innføres som metode, men at man tillates å benytte preparatet ved terapivikt på rituximab, eller der rituximab av andre grunner ikke kan benyttes. Det vil gjelde svært få pasienter.

-Andre alternativer og forhold: Som ved MS har rituximab vist seg effektivt hos de fleste med denne diagnosen. Rituximab er effektivt mot CD20-antigen positive B-celler. Både rituximab og inebilizumab er effektive sammenlignet med placebo. Sammenlignende studier mellom rituximab og inebilizumab eller tilsvarende preparater foreligger ikke. Det kan teoretisk tenkes at en subgruppe av NMO-pasienter har bedre effekt av inebilizumab, dvs. behandling rettet mot CD19-positive B-celler, men ingen evidens foreligger vedr. dette per i dag. Rituximab er et etablert, rimelig og trygt alternativ.

Samlet vurdering/prioritering:

-SLV anbefaler en hurtig metodevurdering. I følge innspill fra kliniker kan det se ut som det kan være for lite dokumentasjon for å kunne gjennomføre en CUA. Forenklet metodevurdering?

-Kliniker foreslår å begrense bruk av preparatet til pasienter med terapivikt på rituximab, eller der rituximab av andre grunner ikke kan benyttes.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Påvirke p.t ingen Nasjonale faglige retningslinjer/krefthandlingsprogrammer.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret skal plasseres hos RHF-ene.

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Inebilizumab til behandling av voksne med neuromyelitis optica-spektrumforstyrrelser (NMOSD)

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. Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (1,2).

1.2 Kort om metoden	1.3 Metodetype	1.5 Finansieringsansvar	1.6 Fagområde
ATC-kode: L04AA47 Virkestoffnavn: inebilizumab Handelsnavn: NA Legemiddelform: konsentrat og væske til infusjonsvæske, oppløsning MT-søker/innehaver: Viela Bio B.V. (3)	☒ Legemiddel ☐ Annet: <i>diagnostikk/tester/medisinsk utstyr, prosedyre/organisatoriske tiltak</i> 1.4 Tag (merknad) ☐ Vaksine ☐ Genterapi ☐ Medisinsk stråling ☐ Companion diagnostics ☐ Annet:	☒ Specialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd: blåresept ☐ Kommune ☐ Annet:	Nevrologi; Øye

1.7 Bestillingsanbefaling	1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering
Metodevurderinger ☐ Fullstendig metodevurdering ☒ Hurtig metodevurdering (CUA) ☐ Forenklet vurdering ☐ Avvente bestilling ☐ Ingen metodevurdering Kommentar:	☒ Klinisk effekt relativ til komparator ☒ Sikkerhet relativ til komparator ☒ Kostnader / Ressursbruk ☒ Kostnadseffektivitet Kommentar: ☐ Juridiske konsekvenser ☐ Etske vurderinger ☐ Organisatoriske konsekvenser ☐ Annet

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

NMOSD (neovromyelitis optica spectrum disorders) er en sjelden inflammatorisk demyeliniserende sykdom i sentralnervesystemet, hovedsakelig i synsnerven (nevritt) og ryggmargen (myelitt). Pasientene kan oppleve smerter ved øyebevegelser og synstap (ved nevritt), og nedsatt følelsesans, tap av blærekontroll og svakhet og paralysen i armer og bein (ved myelitt). Symptomene kommer i angrep, og gir økende funksjonstap ved gjentatte angrep. De fleste pasientene har autoantistoffer mot akvaporin-4 (AQP4), et vannkanalprotein i blod-hjernebarrieren. AQP4-negativ NMOSD kan være vanskelig å skille fra multipel sklerose. Kvinner rammes oftere av sykdommen enn menn, og gjennomsnittlig debutalder er 39 år. Det er ikke gjort studier på prevalens av NMOSD i Norge, men i en dansk studie fant man en prevalens på 4,4/100 000 (4-6).

Dagens behandling

Angrepene kan gi varige effekter og rask behandling er derfor viktig. Angrep behandles med steroider eller eventuelt plasmaferese. For å forebygge angrep gis immunsuppressiv behandling som azatioprin, mykofenolatmofetil og evt. rituksimab (antistoff mot CD20 på B-celler) og andre antistoffer. Hvis pasienten har vært angrepfri i flere år, kan man forsøke å avslutte den immunsuppressive behandlingen (4,7).

Virkningsmekanisme

Monoklonalt antistoff rettet mot CD19 på overflaten av B-celler og fører til depleksjon av antistoffproduserende plasmablaste og noen plasmaceller, og medførende svekkelse av B-cellemedierte prosesser inkludert antistoffproduksjon (2).

Tidligere godkjent indikasjon

Ikke relevant.

Mulig indikasjon

Behandling av voksne med neuromyelitis optica-spektrumforstyrrelser (NMOSD) (2).

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

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

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst én randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert, klinisk studie.

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter > 18 år med NMOSD eller NMO (neuromyelitis optica) (n = 231)	Inebilizumab 300 mg i.v. på dag 1 og 15 og deretter hver 26. uke	Placebo	Tid til NMOSD-attakk (nye eller forverrede symptomer)	N-MOmentum, NCT02200770 , fase II/III	Randomisert fase av studien fullført. Resultater er publisert (8).

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Andre behandlingsmetoder som omfatter samme indikasjon er foreslått til nasjonal metodevurdering (for status se Nye metoder ID2019_043 og ID2020_013).
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (9,10).
Metodevarsel	- Det foreligger minst ett relevant metodevarsel (2,11).

4. Referanser

1. European Medicines Agency. Medicines under evaluation May 2021. Tilgjengelig fra: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/medicines-under-evaluation#2021-section>
2. Inebilizumab. Specialist Pharmacy Service, NHS. (sist oppdatert 13. januar 2021; lest 18. mai 2021). Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/inebilizumab/>
3. European Medicines Agency. Orphan designation EU/3/17/1856. (lest 18. mai 2021). Tilgjengelig fra: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3171856>
4. Nevromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD). Norsk elektronisk legehåndbok. (sist oppdatert 1. november 2020, lest 18. mai 2020) Tilgjengelig fra: <https://nevrologi.legehandboka.no/handboken/sykdommer/demyeliniserende-sykdommer/andre-demyeliniserende/neuromyelitis-optica-nmoneuromyelitis-optica-spectrum-disorders-nmosd/>
5. SA Kvistad et al. Neuromyelitis optica. Tidsskr Nor Legeforen 2013;133: 2057-61.
6. SE Dalbro og E Kerty. Atypisk optikusnevritt. Tidsskr Nor Legeforen 2019 Sep 23;139.
7. UpToDate. Neuromyelitis optica spectrum disorders.(sist oppdatert 5. mai 2021, lest 18. mai 2021) Tilgjengelig fra: https://www.uptodate.com/contents/neuromyelitis-optica-spectrum-disorders?search=nmosd&source=search_result&selectedTitle=1~40&usage_type=default&display_rank=1
8. BAC Cree et al. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOMentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial. Lancet. 2019 Oct 12;394(10206):1352-1363
9. Velasco M, Zarco LA, Agudelo-Arrieta M, Torres-Camacho I, Garcia-Cifuentes E, Muñoz O. [Effectiveness of treatments in Neuromyelitis optica to modify the course of disease in adult patients. Systematic review of literature](#). Mult Scler Relat Disord. 2021 May;50:102869
10. Inebilizumab for treating neuromyelitis optica spectrum disorders (ID1529). London: National Institute for Health and Care Excellence. In development (GID-TA10522). (sist oppdatert 25. juli 2019; lest 18. mai 2021). Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10522/documents>
11. Inebilizumab for Neuromyelitis optica. Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2018. Evidence Briefing NIHRIO ID: 12557. Tilgjengelig fra: <http://www.io.nihr.ac.uk/report/inebilizumab-for-neuromyelitis-optica/>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
18.06.2021	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden
*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no . Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.	

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2021_097: Inebilizumab til behandling av voksne med neuromyelitis optica-spektrumforstyrrelser (NMOSD)	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Erfaring fra publisert studie og ulike abstracts på kongresser + diskusjoner med kolleger som har deltatt i utprøving
Er det klinisk behov for metoden?	Ja
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Ingen egen erfaring da preparatet ikke har vært tilgjengelig og vi ikke har deltatt i studie
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Ja. Pasientgruppen er relativt liten, men for de pasientene som ikke responderer på de tilgjengelige preparatene vil dette være et svært verdifullt alternativ / mulighet for betydelig effekt.
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)	Eculizumab (Soliris®) Satralizumab (Enstryng®)
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Nei. Som anført en liten gruppe hvor flertallet vil kunne ha nytte av rituximab, men for de (igjen få) som ikke har nytte av dette er det viktig å ha alternativer.

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Elisabeth G. Celius Gro Owren Nygaard	Professor/overlege Overlege/prosjektleder	Nevrologisk avd., OUS Nevrologisk avd., OUS

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

--

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2021_097: Inebilizumab til behandling av voksne med neuromyelitis optica-spektrumforstyrrelser (NMOSD)	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Noe erfaring med pasientgruppen. Ingen tidligere kunnskap om denne spesifikke metoden
Er det klinisk behov for metoden?	Ja, behandlingsmulighetene ved NMO er begrenset og det finnes i dag ingen markedsført evidensbasert behandling mot denne spesifikke tilstanden.
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Ingen
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Nei
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Det foreligger 1 RCT, publisert i Lancet. Studien er placebokontrollert og viste god effekt. Det skulle helst vært flere studier, men tilstanden er meget sjelden og randomiserte studier derfor meget vanskelig å gjennomføre. Evidensgrunnlaget må regnes som akseptabelt.
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Som ved MS har rituximab vist seg effektivt hos de fleste med denne diagnosen.
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Rituximab er effektivt mot CD20-antigen positive B-celler. Både rituximab og inebilizumab er effektive sammenlignet med placebo. Sammenlignende studier mellom rituximab og inebilizumab eller tilsvarende preparater foreligger ikke. Det kan teoretisk tenkes at en subgruppe av NMO-pasienter har bedre effekt av inebilizumab, dvs. behandling rettet mot CD19-positive B-celler, men ingen evidens foreligger vedr. dette per i dag. Rituximab er et etablert, rimelig og trygt alternativ.
Generell tilbakemelding fra kliniker	Anbefaler at medikamentet ikke innføres som metode, men at man tillates å benytte preparatet ved terapisivikt på rituximab, eller der rituximab av andre grunner ikke kan benyttes. Det vil gjelde svært få pasienter.

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Geir Bråthen	Klinikkjef, spesialist i nevrologi, dr.med.	St. Olavs hospital HF

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

SLV anbefaler en hurtig metodevurdering. Iflg innspill fra kliniker kan det se ut som det kan være for lite dokumentasjon for å kunne gjennomføre en CUA. Forenklet metodevurdering?
 Kliniker foreslår å begrense bruk av preparatet til pasienter med terapisvikt på rituximab, eller der rituximab av andre grunner ikke kan benyttes.

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_097

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☐, siden.....(dato)..... NEI ☒

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

Nytt virkestoff, gis IV, orphan drug. Finansieringsansvaret skal plasseres hos RHF-ene.

Saksnummer 156-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_098 Human normal immunglobulin (Hizentra) til behandling av symptomatisk sekundær immunsvikt uansett årsak (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Indikasjonsutvidelse.
- Foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos EMA.
- Legemiddelform: injeksjonsvæske, oppløsning.
- Normaliserer lave IgG-nivåer ved tilførsel av IgG (substitusjonsbehandling).
- Utvidelse av allerede godkjente indikasjoner for sekundær immunsvikt (hypogammaglobulinemi) til å omfatte enhver symptomatisk sekundær immunsvikt.
- Søknad om indikasjonsutvidelse er ikke basert på nye kliniske data, men på en gjennomgang av data fra tidligere studier.
- Legemiddelverket foreslår at det ikke bestilles en metodevurdering.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Faglig innspill om at vi har en stadig økende gruppe av disse pasientene. Oppfatter likevel at dagens godkjenning/indikasjon er dekkende for våre pasienter slik at ikke kan se at en ny metodevurdering er nødvendig.

Faglig innspill om ikke behov for en metodevurdering nå. Synes som om metoden ut fra eksisterende klinisk erfaring og medisinsk kunnskap allerede er etablert.

Samlet vurdering/prioritering: Metodevurdering ikke anbefalt

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Faglig innspill om at har erfaring med bruk av immunglobuliner ved primær og sekundær immunsvikt fra 70-tallet. Hizentra har vært tilgjengelig de siste 10 årene og vist seg å være godt tolerert hos pasienter med immunsvikt, inkludert sekundær immunsvikt. Det er et klart og økende behov for denne behandlingen. Bruk av tyngre immunosuppresiva, spesielt ved autoimmun og malign sykdom, øker forekomsten av symptomgivende sekundær immunsvikt. Metoden er godt etablert, dette er bare en annen administrasjonsform og kan ikke se at det slik sett krever metodevurdering. Tilsvarende intravenøse preparater (intravenøse immunglobuliner (IVIG)) har indikasjon for sekundær immunsvikt og de subkutane preparatene som Hizentra innebærer betydelig kostnadsbesparelse og er enklere for pasienten.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

NYE METODER

Retningslinjesekretariatet: Påvirker ingen nasjonale faglige retningslinjer / krefthandlingsprogrammer.

Finansieringsdivisjonen: Overført fra Folketrygden. Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene fra 01.09.2021.

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Human normal immunglobulin (Hizentra) til behandling av symptomatisk sekundær immunsvikt uansett årsak

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: J06B A01

Virkestoffnavn: Human normal immunglobulin

Handelsnavn: Hizentra (1)

Legemiddelform:
injeksjonsvæske,
oppløsning

MT-søker/innehaver:
CSL Behring GmbH (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

☒ Specialisthelsetjenesten
☐ 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
☐ Juridiske konsekvenser
☐ Etske vurderinger
☐ Organisatoriske konsekvenser
☐ Annet

Kommentar:

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Sekundær immunsvikt (SID), ervervet nedsatt infeksjonsforsvar, kan oppstå som følge av annen underliggende sykdom eller som følge av legemiddelbehandling. SID, også kalt hypogammaglobulinemi, resulterer i en tilstand hvor pasienten lager for lite gammaglobulin i forhold til det som brytes ned, noe som resulterer i en økt infeksjonstendens. Tilstanden ses ved ulike kreftsykdommer, kroniske lungesykdommer, cystisk fibrose, Downs syndrom, nyre- eller leversvikt og AIDS (2). SID kan også utløses av smittsomme sykdommer, rusmidler, stoffskiftesykdommer og forhold relatert til miljø (3). Medikamenter som kan utløse SID er særlig immunsuppresiva. Vi kjenner ikke til prevalensen av SID i Norge.

Dagens behandling

Substitusjonsbehandling med immunglobuliner gis i dag ved SID. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer gir retningslinjer for bruk av substitusjonsterapi med immunglobuliner ved disse tilstandene (4). Det forventes ingen endring i behandlingspraksis som følge av indikasjonsutvidelsen.

Virkningsmekanisme

Normaliserer lave IgG-nivåer (immunglobulin G) ved tilførsel av IgG (substitusjonsbehandling).

Tidligere godkjent indikasjon

Substitusjonsterapi for voksne, barn og ungdom (0–18 år) ved:

- Primær immunsviktsyndrom med nedsatt antistoffproduksjon
- Hypogammaglobulinemi og tilbakevendende bakterielle infeksjoner hos pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som profylaktisk antibiotikabehandling ikke har fungert for eller der dette er kontraindisert
- Hypogammaglobulinemi og tilbakevendende infeksjoner hos pasienter med multippelt myelom (MM)
- Hypogammaglobulinemi hos pasienter før og etter alloge hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT).

Immunmodulerende terapi hos voksne, barn og ungdom (0-18 år):

- behandling av pasienter med kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati (CIDP) som vedlikeholdsterapi etter stabilisering med IVIg.

Mulig indikasjon

Utvidelse av allerede godkjente indikasjoner for sekundær immunsvikt (hypogammaglobulinemi) til å omfatte enhver symptomatisk sekundær immunsvikt (1).

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

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

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Søknad om indikasjonsutvidelse er ikke basert på nye kliniske data, men på en gjennomgang av data fra tidligere studier. Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst en fase III-studie og to fase IV-studier i pasienter med SID. Ingen av studiene har kontrollarm i tråd med EMAs retningslinjer for kliniske studier av humant normalt immunglobulin til subkutan bruk (5).

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter med dokumentert primær- eller sekundær immunsvikt, alder 2-84 år (n=26)	Hizentra dosert i henhold til preparatomtalen; ukentlig i 12 uker (periode 1) og annenhver uke i opptil 52 uker (periode 2)	Ingen	Max serum IgG, tid til max serum IgG, min serum IgG, areal under konsentrasjonskurven, akutte behandlingstrengende alvorlige infeksjoner (TEAE)	EudraCT no 2015-004977-34 , NCT02711228 , fase IV	Studien var avsluttet i 2018, resultater finnes på EU Clinical Trial Register .
Pasienter med KLL >18 år (n=20)	Hizentra 0,4 mg/kg subkutan en gang per uke i 24 uker	Ingen	Identifiserte pasienter med humoral immunsvikt på tross av serum IgG > 500mg/dL, økning i serum IgG over 700 mg/dL	NCT03730129 , fase II/III	Studien var avsluttet i 2020. Resultater er ikke publisert.
Pasienter >18 år, minst 100 dager etter en alloge hematopoietisk celledonasjon, med IgG<7 mg/L (n=20)	Hizentra, ukentlig i 24 uker	Ingen	Toleranse for SCIG med kvalitative spørreskjema	NCT03401268 , pilotstudie	Resultater er publisert: Pasic et al 2021 .

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Metoden er foreslått til nasjonal vurdering (for status se NyeMetoder ID2020_114). - Andre preparater med humant immunglobulin er metodevurdert for primært og sekundært immunsviktsyndrom (for status se NyeMetoder ID2019_134).
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Det foreligger minst en relevant internasjonal systematisk oversikt (6, 7).
Metodevarsel	-Det foreligger ingen relevante metodevarsel.

4. Referanser

1. EMA Committee for medicinal products for human use (CHMP): Agenda for meeting on 17 – 20 May 2021. Tilgjengelig på: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-17-20-may-2021-meeting_en.pdf
2. Primær immunsykt., Pediatriveileder fra Norsk Barnelegeforening. Tilgjengelig på: <https://www.helsebiblioteket.no/pediatriveiledere?menuitemkeylev1=5962&menuitemkeylev2=5965&key=144460>
3. Infeksjonstendens. Norsk Elektronisk Legehåndbok. Tilgjengelig på: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/blod/symptomer-og-tegn/infeksjonstendens/>
4. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer. Tilgjengelig på: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/maligne-blodsykdommer-handlingsprogram>
5. Guideline on the clinical investigation of human normal immunoglobulin for subcutaneous and/or intramuscular administration (SCIg/IMIg). Tilgjengelig på: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-human-normal-immunoglobulin-subcutaneous/intramuscular-administration-sciig/imig_en.pdf
6. Monleón Bonet C, Waser N, Cheng K, Tzivelekis S, Edgar JDM, Sánchez-Ramón S. [A systematic literature review of the effects of immunoglobulin replacement therapy on the burden of secondary immunodeficiency diseases associated with hematological malignancies and stem cell transplants](#). Expert Rev Clin Immunol. 2020 Sep;16(9):911-921.
7. Wijetilleka S, Mukhtyar C, Jayne D, Ala A, Bright P, Chinoy H, Harper L, Kazmi M, Kiani-Alikhan S, Li C, Misbah S, Oni L, Price-Kuehne F, Salama A, Workman S, Wrench D, Karim MY. [Immunoglobulin replacement for secondary immunodeficiency after B-cell targeted therapies in autoimmune rheumatic disease: Systematic literature review](#). Autoimmun Rev. 2019 May;18(5):535-541.

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
18.06.2021	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

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

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode: ID2021_098 Human normal immunglobulin (Hizentra) til behandling av symptomatisk sekundær immunsvikt uansett årsak	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	
Er det klinisk behov for metoden?	
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Vi har en stadig økende gruppe av disse pasientene. Oppfatter likevel at dagens godkjenning/indikasjon er dekkende for våre pasienter slik at jeg ikke kan se at en ny metodevurdering er nødvendig.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Stina Jordal	Overlege	Infeksjonsmedisinsk seksjon Helse Bergen HF

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

Metodevurdering ikke anbefalt.

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2021_098 Human normal immunglobulin (Hizentra) til behandling av symptomatisk sekundær immunsvikt uansett årsak	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Utredning og oppfølging av immunsvikter, Redaktør for Norske retningslinjer for diagnostikk og behandling av primær immunsvikt
Er det klinisk behov for metoden?	Ja
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Kun i forhold til undervisning
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Nei, det synes som om metoden ut fra eksisterende klinisk erfaring og medisinsk kunnskap allerede er etablert
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Ja, selv om RCT'er hadde vært ønskelig.
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Andre etablerte produsenter av immunglobulinpreparater
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	-

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Einar K. Kristoffersen	Avdeingssjef/professor	Haukeland Universitetessjukehus/Univ. i Bergen

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

Metodevurdering anbefales ikke.

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2021_ Human normal immunglobulin (Hizentra) til behandling av symptomatisk sekundær immunsvikt uansett årsak	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Vår seksjon har erfaring med bruk av immunglobuliner ved primær og sekundær immunsvikt fra 70-tallet. Hizentra har vært tilgjengelig de siste 10 årene og vist seg å være godt tolerert hos pasienter med immunsvikt, inkludert sekundær immunsvikt.
Er det klinisk behov for metoden?	Ja, det er et klart og økende behov for denne behandlingen. Bruk av tyngre immunosuppresiva, spesielt ved autoimmun og malign sykdom, øker forekomsten av symptomgivende sekundær immunsvikt.
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Se over, mange års erfaring ved vår seksjon med god klinisk respons.
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Metoden godt etablert, dette er bare en annen administrasjonsform og jeg kan ikke se at det slik sett krever metodevurdering.
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)	Intravenøse immunglobuliner
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Tilsvarende intravenøse preparater (intravenøse immunglobuliner (IVIG)) har indikasjon for sekundær immunsvikt og de subkutane preparatene som Hizentra innebærer betydelig kostnadsbesparelse og er enklere for pasienten.

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Børre Fevang	Overlege	Seksjon for klinisk immunologi og infeksjonsmedisin OUS-Rikshospitalet

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

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_098

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.9.2021 NEI ☐

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

Overført fra Folketrygden, indikasjonsutvidelse

Saksnummer 157-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_099 Diroksimelfumarat til behandling av relapserende remitterende multipel sklerose (RRMS) (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Nytt virkestoff.
- Foreløpig ikke MT i Norge eller EU men er under hos EMA. Har MT i USA.
- Legemiddelform: Enterokapsel, hard.
- Diroksimelfumarat er et prodrug til monometylfumarat (MMF) (aktiv metabolitt). Dette er samme aktive metabolitt som i legemidlet dimetylfumarat (Tecfidera).
- Multipel sklerose (MS) er en kronisk, immunmediert nevrologisk sykdom som kjennetegnes av inflammasjon, demyelinisering og nevro-degenerasjon i sentralnervesystemet.
- Det er anslått at omkring 210 personer per 100 000 innbyggere i Norge har MS, og at 8-10 per 100 000 innbyggere får sykdommen hvert år.
- Identifisert en åpen fase III-studie forventet avsluttet i juli 2021 og en randomisert, dobbeltblindet fase III-studie som er avsluttet, publikasjoner foreligger.
- Legemiddelverket foreslår en forenklet metodevurdering.

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:

Faglig innspill: Kjenner godt dimetylfumarat (Tecfidera) som er på markedet. Det er ikke klinisk behov for metoden. Benytter i liten grad dimetylfumarat siden effekten er begrenset, det er tablett to ganger daglig (compliance) og det ofte innebærer bivirkninger. For noen pasienter som også har psoriasis kan det være et godt alternativ (behandling av begge tilstander). Metodevurdering kan være aktuelt dersom prisen er betydelig lavere. Andre forhold: De fleste pasienter starter med mer effektiv behandling, det er godt dokumentert at dette gir et bedre resultat på sikt. Således er bruksområdet for disse mindre effektive preparatene ganske begrensede.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Kan påvirke Nasjonal faglig retningslinje for diagnostikk, attackk – og sykdomsmodulerende behandling av multipel sklerose. Helsedirektoratet ser behov for en metodevurdering (hurtig eller forenklet).

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret er ikke plassert hos RHF-ene. Nytt virkestoff, men samme aktive metabolitt som dimetylfumarat som allerede er på h-resept.

Metodevarsel			
1. Status og oppsummering			
Diroksimelfumarat til behandling av relapserende-remitterende multipel sklerose (RRMS)			
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 har MT i USA (2).			
1.2 Kort om metoden	1.3 Metodetype	1.5 Finansieringsansvar	1.6 Fagområde
ATC-kode: L04AX09 Virkestoffnavn: diroksimelfumarat Handelsnavn: N/A Legemiddelform: Enterokapsel, hard MT-søker/innehaver: Biogen (2)	☒ Legemiddel ☐ Annet: <i>diagnostikk/tester/medisinsk utstyr, prosedyre/organisatoriske tiltak</i> 1.4 Tag (merknad) ☐ Vaksine ☐ Genterapi ☐ Medisinsk stråling ☐ Companion diagnostics ☐ Annet:	☒ Spesialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd: blåresept ☐ Kommune ☐ Annet:	Nevrologi
1.7 Bestillingsanbefaling		1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering	
Metodevurderinger ☐ Fullstendig metodevurdering ☐ Hurtig metodevurdering (CUA) ☒ Forenklet vurdering ☐ Avvente bestilling ☐ Ingen metodevurdering Kommentar:		☒ Klinisk effekt relativ til komparator ☒ Sikkerhet relativ til komparator ☒ Kostnader / Ressursbruk ☐ Kostnadseffektivitet Kommentar: ☐ Juridiske konsekvenser ☐ Etske vurderinger ☐ Organisatoriske konsekvenser ☐ Annet	

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Multipel sklerose (MS) er en kronisk, immunmediert neurologisk sykdom som kjennetegnes av inflammasjon, demyelinisering og neurodegenerasjon i sentralnervesystemet (hjernen, synsnerver og ryggmargen). Sykdommen viser seg ved en rekke ulike neurologiske symptomer og funn som varierer over tid, avhengig av hvilke områder i sentralnervesystemet som er affisert (3). Hoveddelen av pasientene (80-90 %) opplever et attackpreget forløp (RRMS), som blir etterfulgt av en gradvis eller fullstendig tilbakegang av symptomene. Om lag 10-20 % av MS-pasientene tilhører primær progressiv multipel sklerose (PPMS), hvor symptomene helt fra begynnelsen av gradvis øker i antall og intensitet, i all hovedsak uten akutte angrep (4). Det kan se ut til at man nå er på vei bort fra inndelingen i attackvis sykdom (RRMS) og progressiv sykdom (PPMS), og at man kategoriserer pasientene ut fra om de har sykdomsaktivitet i form av angrep og/eller nye lesjoner på MR-bildene og om det foreligger progresjon. Det er den yngre pasientgruppen med aktiv sykdom som har vist seg å ha best nytte av behandling (både uten og med samtidig progresjon) (3).

Det er anslått at omkring 210 personer per 100 000 innbyggere i Norge har MS, og at 8-10 per 100 000 innbyggere får sykdommen hvert år. Det betyr at om lag 11 000 pasienter lever med MS i Norge og at det tilkommer 400-500 nye MS-pasienter hvert år, men tallene er muligens noe underestimert (5). Gjennomsnittlig debutalder er 30 år og sykdommen sees hyppigere hos kvinner enn hos menn (3).

Dagens behandling

Det foreligger en nasjonal faglig retningslinje som omhandler diagnostikk, behandling og oppfølging av MS, oppdatert i 2017 (6). Ifølge de nasjonale retningslinjene bør pasienter med RRMS som nylig har hatt angrep eller fått påvist sykdomsaktivitet ved MR-undersøkelse uten forsinkelse tilbys sykdomsmodulerende legemiddelbehandling. Retningslinjene angir at valg av sykdomsmodulerende behandling bør tas i samråd med pasienten, basert på forventet nytte og risiko, administrasjonsmåte, samt forhold som grad av sykdomsaktivitet (aktiv eller høyaktiv sykdom). Det er bare pasienter med aktiv MS som kan ha nytte av immunmodulerende behandling, og kurativ behandling finnes ikke. Innen gruppen immunmodulerende behandling er medikamentell behandling skilt på anfallsbehandling og forebyggende immunmodulerende behandling. Ved akutte forverringer (angrep) gis glukokortikoider for raskere tilbakegang av symptomene, raskere reduksjon i betennelsesreaksjonen og reduksjon/opphør av lekkasje gjennom blod-hjerne-barrieren (3).

Sykehusinnkjøp HF/LIS har inngått avtaler for innkjøp av immunmodulerende (sykdomsmodifiserende) legemidler til behandling av MS (7). I anbefalingene fra anbudet er aktuelle legemidler gruppert og rangert etter behandlingskostnader. Alternativer innen medikamentell forebyggende immunmodulerende behandling er: glatirameracetat (Copaxone, Copemyl), interferon beta (Avonex, Betaferon, Plegridy, Rebif), alemtuzumab (Lemtrada), dimetylfumarat (Tecfidera), kladribin (Mavenclad), ozanimod (Zeposia) og teriflunomid (Aubagio). Legemidlet rituximab (MabThera, Rixathon) kan også brukes til behandling av RRMS, da utenfor den godkjente indikasjonen for virkestoffet (8). Fingolimod (Gilenya) og natalizumab (Tysabri) er tidligere tatt i bruk i Norge, men er ikke aktuelle behandlingsalternativer for oppstart hos nye pasienter (9). Behandling av pasienter med MS krever tett oppfølging og tverrfaglige tiltak. Symptomatisk behandling og rehabilitering som lindrer plager og bedrer funksjon står sentralt (3).

Virkningsmekanisme

Diroksimelfumarat er et prodrug til monometylfumarat (MMF) (aktiv metabolitt) (2). Dette er samme aktive metabolitt som i legemidlet dimetylfumarat (Tecfidera). Mekanismen bak de terapeutiske effektene ved MS er ikke fullstendig klarlagt. Prekliniske studier indikerer at de farmakodynamiske effektene (til MMF) i hovedsak ser ut til å være mediert gjennom aktivering av transkripsjonsveien via Nrf2 (erytroid transkripsjonsfaktor 2), og en oppregulering av Nrf2-avhengige antioksidantgener hos pasienter (f.eks. NAD(P)H-dehydrogenase, kinon 1; [NQO1]) (10). Dermed påvirkes de inflammatoriske prosesser i gunstig retning.

Tidligere godkjent indikasjon

Ingen

Mulig indikasjon

Behandling av relapserende-remitterende multipel sklerose (RRMS) (1)

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

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

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av to kliniske fase III-studier med diroksimelfumarat. Den ene studien er en åpen fase III-studie uten kontrollgruppe. I tillegg foreligger en randomisert, dobbeltblindet, fase III-studie som sammenlikner tolerabilitet av diroksimelfumarat versus dimetylfumarat.

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter (kvinner og menn) 18-65 år med RRMS (n=1057)	Diroksimelfumarat 462 mg 2x daglig peroralt	Ingen	Primært utfallsmål (98 uker): Sikkerhet og tolerabilitet Sekundære utfallsmål (96 uker): Årlig tilbakefallsrate, andel pasienter med tilbakefall av MS, forverring av MS målt ved EDSS- og T25-FW Test-skår, livskvalitet.	NCT02634307 ; EudraCTnr 2015-005160-41; ALK8700-A301; EVOLVE-MS-1; Fase III	Studien forventes avsluttet i juli 2021. Publiserte resultater foreligger (interim sikkerhet og effekt , samt gastrointestinal tolerabilitet).
Pasienter (kvinner og menn) 18-65 år med RRMS (n=506)	Diroksimelfumarat 462 mg 2x daglig peroralt	Dimetylfumarat (Tecfidera) 240 mg 2x daglig peroralt	Antall dager med gastrointestinale symptomer (målt vha. IGISIS-skår ≥ 2) etter 5 ukers behandling.	NCT03093324 ; EudraCTnr 2017-001294-16; ALK8700-A302; EVOLVE-MS-2; Fase III	Studien er avsluttet og publiserte resultater foreligger (publikasjon I og publikasjon II).

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Metoden er en av en rekke metoder til behandling av MS. - Det ble publisert en fullstendig metodevurdering av legemidler til behandling av RRMS i 2019 (se NyeMetoder ID2018_004). Metodevurderingen omfatter ikke diroksimelfumarat. - Vi har identifisert tre norske metodevurderinger om indikasjonen (RRMS), men med andre virkestoffer enn de som er omtalt i den fullstendige metodevurderingen fra 2019. Beslutning foreligger for ozanimod (se NyeMetoder ID2019_101), mens ofatumumab og ponesimod begge er til nasjonal metodevurdering for indikasjonen RRMS (se NyeMetoder ID2020_066 og ID2020_089).
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Metoden er under vurdering hos NICE (National Institute for Health and Care Excellence) (11).
Metodevarsel	- Det foreligger internasjonale metodevarsler om metoden (2,12).

4. Referanser

- 1) Diroximel fumarate - EMEA/H/C/005437. EMA. (26.01.2021). Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-25-29-january-2021-meeting_.pdf
- 2) Diroximel fumarate - Relapsing multiple sclerosis (MS). Specialist Pharmacy Service, NHS. (Oppdatert 18.01.2021). Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/diroximel-fumarate/>
- 3) Multipel sklerose (T6.5.1). Norsk legemiddelhåndbok. (Oppdatert 01.02.2020). Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelhandboka.no/legacy/chapter/T6.5.1>
- 4) Nasjonal standard for diagnostikk, behandling og oppfølging ved multipel sklerose. 2. reviderte opplag 2017. Helse Bergen, Haukeland universitetssjukehus. Tilgjengelig fra: https://helse-bergen.no/seksjon/Nasjonal_MS/Documents/21462_Nasjonal%20standard_MS_digital.pdf
- 5) Norsk MS-register og biobank. Nasjonalt servicemiljø for medisinske kvalitetsregistre. (Hentet 19.05.2021). Tilgjengelig fra: <https://www.kvalitetsregistre.no/register/nervesystemet/norsk-ms-register-og-biobank>
- 6) Multipel sklerose: nasjonal faglig retningslinje. Oslo: Helsedirektoratet. (Oppdatert 30.05.2017). Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/multipel-sklerose>
- 7) Multipel sklerose (MS) (2005A MS). Sykehusinnkjøp HF (LIS). (Oppdatert 11.02.2021). Tilgjengelig fra: <https://sykehusinnkjop.no/avtaler-legemidler/multipel-sklerose-ms>
- 8) Protokoll – Sak 118-2019. Beslutningsforum for nye metoder. (18.11.2019). Tilgjengelig fra: <https://nyemetoder.no/Documents/Beslutninger/Protokoll%20Beslutningsforum%2018NOV2019.pdf>
- 9) Protokoll – Sak 120-2019. Beslutningsforum for nye metoder. (18.11.2019). Tilgjengelig fra: <https://nyemetoder.no/Documents/Beslutninger/Protokoll%20Beslutningsforum%2018NOV2019.pdf>
- 10) Preparatomtale (SPC): Tecfidera (dimetylfumarat). Statens legemiddelverk. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecfidera-epar-product-information_no.pdf
- 11) Diroximel fumarate for treating relapsing-remitting multiple sclerosis (ID1673). In development (GID-TA10714). London: National Institute for Health and Care Excellence. (09.03.2021). Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10714/documents>
- 12) Diroximel fumarate for relapsing-remitting multiple sclerosis. Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2019. Health Technology Briefing NIHRIO ID: 12021. Tilgjengelig fra: <http://www.io.nihr.ac.uk/report/diroximel-fumarate-for-relapsing-remitting-multiple-sclerosis/>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
18.06.2021	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

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

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2021_099: Diroksimelfumarat til behandling av relapserende-remitterende multipel sklerose (RRMS)	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Ikke egen erfaring, ikke deltatt i studie. Kjenner godt dimethylfumarat (Tecfidera®) som er på markedet.
Er det klinisk behov for metoden?	Nei
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Vi benytter i liten grad dimethylfumarat siden effekten er begrenset, det er tablett to ganger daglig (compliance) og det ofte innebærer en del bivirkninger (flushing og GI-problemer). For noen pasienter som eks også har psoriasis kan det være et godt alternativ (behandling av begge tilstander).
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Tvilsomt – kan være aktuelt dersom prisen er betydelig lavere – men som anført er det et begrenset antall pasienter som er aktuelle.
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)	Dimethylfumarat (Tecfidera®)
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	De aller fleste pasienter starter med mer effektiv behandling, det er godt dokumentert at dette gir et bedre resultat på sikt. Således er bruksområdet for disse mindre effektive preparatene ganske begrensede.

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Elisabeth G. Celius Gro Owren Nygaard	Professor/overlege Overlege/prosjektleder	Nevrologisk avd., OUS Nevrologisk avd., OUS

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

--

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_099

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.).

Nasjonal faglig retningslinje for diagnostikk, attackk – og sykdomsmodulerende behandling av multippel sklerose

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: Børge Myrlund Larsen

E-post: Børge Myrlund Larsen <Borge.Larsen@helsedir.no>

Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☐, siden.....(dato)..... NEI ☒

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

Nytt virkestoff, men samme aktive metabolitt som dimetylfumarat som allerede er på h-resept

Saksnummer 158-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_100 Eptinezumab til profylakse mot migrene hos voksne pasienter (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Nytt virkestoff.
- Foreløpig ikke MT i Norge eller EU men er under hos EMA. Godkjent til bruk i USA.
- Legemiddelform: Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning. Administreres som intravenøs infusjon hver 12. uke
- Eptinezumab inngår i legemiddelgruppen CGRP-hemmere og er et humanisert monoklonalt antistoff som binder seg til kalsitonin-genrelatert peptid (CGRP) liganden og blokkerer dens binding til reseptoren som antas å sende signaler som forårsaker smerte.
- Identifisert to fase III-studier avsluttet i 2017 og 2018. Publikasjoner foreligger.
- Legemiddelverket foreslår en forenklet metodevurdering.

Innspill fra leverandør (innspillet er vedlagt):

- Innspill fra Lundbeck AS (leverandør)
- Eptinezumab er den eneste intravenøse (IV) CGRP-hemmeren som vil bli tilgjengelig for leger og pasienter i Norge. Eptinezumab gis intravenøst i løpet av 30 minutter og administreres hver tredje måned. På grunn av sikkerhetsprofilen til eptinezumab, er det ikke nødvendig med overvåking etter at infusjonen er gitt.
- Innspillet viser til en rekke studier og publikasjoner som viser effekten av eptinezumab på bl.a månedlige migrenedager, bruk av anfallsmedisin mv (se innpillet for detaljer).
- Innspillet viser til at metodevarselet fra Statens legemiddelverk foreslår at eptinezumab blir finansiert via spesialisttjenesten. De andre CGRP-hemmerne blir per i dag refundert av folketrygden på blå resept etter individuell søknad til HELFO. Mesteparten av den forebyggende migrenebehandlingen foregår i dag på private nevrologiske klinikker.
- Hvis de ulike CGRP-hemmerne får forskjellige finansieringsveier, er det ifølge firma en risiko for at valg av behandling ikke bare er basert på hva som er best for pasienten, sett fra et medisinsk perspektiv, men at også økonomiske, budsjettmessige og administrative hensyn for den enkelte klinikk påvirker behandlingsvalget. Hvis eptinezumab får en annen finansieringsvei enn de andre tilgjengelige CGRP-hemmerne, kan det også være en risiko for færre behandlingsvalg, både fra et pasient- og samfunnsperspektiv.
- Hvis den intravenøse administrasjonsmåten er en faktor som har vært medvirkende til forslaget om at eptinezumab skal finansieres i spesialisttjenesten, mener firma eptinezumab bidrar til et større og mer variert behandlingstilbud for leger og pasienter. Det finnes eksempler på IV behandling som er på blå resept og som blir administrert i private klinikker. Begrensing av finansieringsvei for bare en av de fire CGRP-hemmerne kan forhindre at pasienten får riktig behandling til rett tid og kan føre til unødvendige flaskehalser i systemet.
- Firma mener derfor at finansieringsansvaret på eptinezumab bør plasseres hos folketrygden og tilbys migrenepasientene på blå resept, på lik linje med de andre CGRP-hemmerne.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

NYE METODER

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

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Faglig innspill: Det er klinisk behov for metoden, bør prioriteres for metodevurdering. Eptinezumab har vist effekt i kliniske studier for episodisk og kronisk migrene. Det er ikke vist at medikamentet er overlegen de tre allerede godkjente medikamentene med lignende/tilsvarende virkningsmekanisme (erenumab, fremanezumab og galkanezumab). Imidlertid er det erfaringsmessig slik at pasienter som ikke responderer på ett av disse GCRP/CGRP-R antistoff-medikamentene likevel respondere av et annet etter bytte. Eptinezumab bør vurderes godkjent slik at det kan tilbys utvalgte pasienter med alvorlig kronisk migrene der andre medikamenter ikke har effekt. De tre andre medikamentene bør i så fall forsøkes først, da behandling med eptinezumab er mer krevende (gis ved i.v. infusjon) og antakelig mer kostbar.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer påvirkes.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret er foreløpig ikke plassert hos RHF-ene. Nytt virkestoff som gis profylaktisk og IV hver 3. måned og plasseres med finansieringsansvar spesialisthelsetjenesten.

Metodevarsel			
1. Status og oppsummering			
Eptinezumab til migreneprofylakse hos voksne pasienter			
1.1 Oppsummering*			
Metoden omfatter et nytt virkestoff. Metoden er godkjent til bruk i USA, men den har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, og er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) (1,2).			
1.2 Kort om metoden	1.3 Metodetype	1.5 Finansieringsansvar	1.6 Fagområde
ATC-kode: N02CD Virkestoffnavn: eptinezumab Handelsnavn: - Legemiddelform: Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning MT-søker/innehaver: Lundbeck (1)	☒ Legemiddel ☐ Annet 1.4 Tag (merknad) ☐ Vaksine ☐ Genterapi ☐ Medisinsk stråling ☐ Companion diagnostics ☐ Annet:	☒ Spesialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd: blåresept ☐ Kommune ☐ Annet:	Nevrologi
1.7 Bestillingsanbefaling	1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering		
Metodevurderinger ☐ Fullstendig metodevurdering ☐ Hurtig metodevurdering (CUA) ☒ Forenklet vurdering ☐ Avvente bestilling ☐ Ingen metodevurdering Kommentar:	☒ Klinisk effekt relativ til komparator ☒ Sikkerhet relativ til komparator ☒ Kostnader / Ressursbruk ☐ Kostnadseffektivitet Kommentar: ☐ Juridiske konsekvenser ☐ Etske vurderinger ☐ Organisatoriske konsekvenser ☐ Annet		

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Migrene er en hodepineforstyrrelse karakterisert av pulserende hodepineanfall som varer 4-72 timer. Smertene er ofte ledsaget av kvalme og brekninger, lysskyhet og lydfølsomhet som blir verre ved fysisk anstrengelse. Den eksakte årsaken er ikke kjent, men migrene kan utløses av for eksempel stress, hormonforandringer eller visse typer mat og drikke. Diagnostiseringen i Norge følger International Headache Society (IHS) sin klassifisering av hodepineforstyrrelser (ICHD-3), hvor det skilles mellom migrene med og uten aura samt kronisk migrene (3,4). For at migrenen skal betegnes som kronisk må pasienten ha minst 15 hodepinedager per måned, hvorav minst 8 migrenedager som oppfyller visse kriterier beskrevet i ICHD-3, over minst 3 måneder. Migrene som ikke er kronisk omtales ofte som episodisk migrene.

Nesten 20 prosent opplever et eller flere migreneanfall i løpet av livet. Forekomsten er høyest blant kvinner ved 40 års alder (5). Ifølge Reseptregisteret mottok 8355 pasienter behandling med CGRP-hemmere i Norge i 2020.

Dagens behandling

Målet med behandling er å redusere smertene under anfallene og å forebygge eller redusere antall anfall. Det finnes p.t. ingen nasjonale retningslinjer for forebyggende behandling av migrene, men medikamentell forebygging vurderes hos pasienter med tre eller flere anfall i måneden, særlig hvis de er langvarige eller responderer dårlig på akuttbehandling (3). Betablokkere er vanligvis førstevalg (propranolol, metoprolol, timolol og atenolol), dernest kandesartan, topiramat og amitriptylin. Ved kronisk migrene kan botulinumtoksin vurderes ved manglende effekt av tre ulike typer av medikamentell profylakse. Det samme gjelder CGRP-hemmere, som kan brukes hos de med fire eller flere migrenedager per måned. Siden medikamentene er svært kostbare ytes det kun refusjon for CGRP-hemmere til en begrenset pasientgruppe (3). Eptinezumab inngår i legemiddelgruppen CGRP-hemmere.

Virkningsmekanisme

Eptinezumab er et humanisert monoklonalt antistoff som binder seg til kalsitonin-genrelatert peptid (CGRP) liganden og blokkerer dens binding til reseptoren som antas å sende signaler som forårsaker smerte (1). Legemidlet administreres som en intravenøs infusjon hver 12. uke.

Tidligere godkjent indikasjon

-

Mulig indikasjon

Profylakse mot migrene hos voksne pasienter (2).

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

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

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

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

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter med episodisk migrene (≤ 14 hodepinedager, hvorav minst 4 migrenedager, hver 28 dagers periode de tre siste månedene). (n=898)	30 mg, 100 mg eller 300 mg eptinezumab administrert intravenøst hver 12. uke.	Placebo administrert intravenøst	Endring i gjennomsnittlig antall månedlige migrenedager fra baseline til uke 1-12	NCT02559895 Fase III PROMISE-1	Avsluttet desember 2017 Publikasjon foreligger
Voksne pasienter med kronisk migrene (≥ 15 til ≤ 26 hodepinedager, hvorav minst 8 er migrenedager, hver 28-dagers periode). (n=1121)	100 mg eller 300 mg eptinezumab administrert intravenøst hver 12. uke.	Placebo administrert intravenøst	Endring i gjennomsnittlig antall månedlige migrenedager fra baseline til uke 1-12	NCT02974153 Fase III PROMISE-2	Avsluttet april 2018 Publikasjon foreligger

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	Det foreligger metodevurderinger av andre behandlingsmetoder som omfatter samme indikasjon (6,7,8)
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	Det foreligger minst to relevante internasjonale systematiske oversikter (9,10).
Metodevarsel	Det foreligger minst ett relevant metodevarsel (11).

4. Referanser

1. Eptinezumab: Specialist Pharmacy Service, NHS. [Publisert 29. juni 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/eptinezumab/>
2. Committee for medicinal products for human use (CHMP). Agenda for the meeting on 19-22 April 2021: The European Medicines Agency. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-19-22-april-2021-meeting_en.pdf
3. Migrene: Norsk elektronisk legehåndbok. [Oppdatert: 7. april 2021]. Tilgjengelig fra: <https://beta.legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/nevrologi/tilstander-og-sykdommer/hodepiner/migrene>
4. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalgia. 2018 Jan;38(1):1-211. PMID: 29368949 PubMed
5. T6.2.1 Migrene: Norsk legemiddelhandbok. [Oppdatert: 11. juni 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelhandboka.no/T6.2.1/Migrene>
6. Hurtig metodevurdering ved forhåndsgodkjent refusjon §2: [Ajovy \(fremanezumab\) til profylaktisk behandling av kronisk migrene](#): Vurdering av innsendt dokumentasjon. Oslo: Statens legemiddelverk; 2019.
7. Hurtig metodevurdering ved forhåndsgodkjent refusjon §2: [Emgality \(galcanezumab\) til profylaktisk behandling av kronisk migrene](#): Vurdering av innsendt dokumentasjon. Oslo: Statens legemiddelverk; 2020.
8. Hurtig metodevurdering ved forhåndsgodkjent refusjon §2: [Aimovig \(erenumab\) til profylaktisk behandling av migrene](#): Vurdering av innsendt dokumentasjon. Oslo: Statens legemiddelverk; 2019.
9. Yan Z, Xue T, Chen S, Wu X, Yang X, Liu G, Gao S, Chen Z, Wang Z. [Different dosage regimens of Eptinezumab for the treatment of migraine: a meta-analysis from randomized controlled trials](#). J Headache Pain. 2021 Mar 6;22(1):10.
10. Wang X, Chen Y, Song J, You C. [Efficacy and Safety of Monoclonal Antibody Against Calcitonin Gene-Related Peptide or Its Receptor for Migraine: A Systematic Review and Network Meta-analysis](#). Front Pharmacol. 2021 Mar 25;12:649143.
11. Eptinezumab for preventing migraine (ID3803) [nettdokument]. London: National Institute for Health and Care Excellence. Proposed (GID-TA10677). [oppdatert; lest 30. april 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/proposed/gid-ta10677>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
18.06.2021	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden
*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no . Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.	

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

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

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

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

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

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

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

1.Hvilken metode gjelder innspillet?	
Metodens ID nummer*:	ID2021_100
Metodens tittel:	Eptinezumab til profylakse mot migrene hos voksne pasienter.

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

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Navn	Ronny Johansen
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Lundbeck AS Norway
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	rojo@lundbeck.com , tel: +47 90655232

3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)
Lundbeck ønsker med dette å gi innspill til Bestillerforum for å sikre tilgang til eptinezumab for leger og pasienter på lik linje med de andre CGRP-hemmerne. Lundbeck ser på eptinezumab som et viktig tillegg til legemidlene som allerede brukes i forebyggende behandling for migrene i dag. Eptinezumab er den eneste intravenøse (IV) CGRP-hemmeren som vil bli tilgjengelig for leger og pasienter i Norge. Virkningsmekanismen for eptinezumab, i kombinasjon med 100 % biotilgjengelighet som følger med en IV-administrasjonsmåte, fører til en rask blokkering av de farmakologiske effektene av sirkulerende CGRP hos mennesker. Eptinezumab gis intravenøst i løpet av 30 minutter og administreres hver tredje måned. På grunn av den gode sikkerhetsprofilen til eptinezumab, er det ikke nødvendig med overvåking etter at infusjonen er gitt.

Flere norske migrenepasienter kan ha nytte av denne effektive, hurtigvirkende og forebyggende behandling som varer over tid. Dette kan hjelpe pasientene å håndtere migrenen, forbedre funksjonsevnen og redusere bruken av andre mindre effektive anfallsmedisiner.

Hos voksne med kronisk migrene viste eptinezumab statistisk signifikans i reduksjon av antall månedlige migrenedager (MMDs) sammenlignet med placebo, og en statistisk høyere andel pasienter som fikk eptinezumab oppnådde $\geq 75\%$ og $\geq 50\%$ respons (Lipton 2020). Indirekte (ujustert) sammenligning viste at 57.6 % av pasientene med kronisk migrene i studien PROMISE 2 oppnådde minimum 50 % reduksjon i MMDs, versus 41.2 % for erenumab, 40.8 % for fremanezumab og 27.6 % for galcanezumab (Ashina 2020). Indirekte sammenligninger med CGRP-hemmere hos pasienter med kronisk migrene bekrefter lik effekt.

Begge dosene med eptinezumab viste reduksjon i antall dager pasientene trengte å bruke anfallsmedisin. Reduksjon i bruk av akutt medisiner er en viktig fordel, fordi overforbruk av anfallsmedisin er forbundet med forverring av hodepine, bivirkninger og kostnader. Reduksjon i anfallsmedisin har blitt identifisert som en positiv faktor som påvirker pasientenes aksept av forebyggende behandling (Lipton 2020).

Studier har vist at effekten med eptinezumab starter på dag én etter administrering og at effekten er vedvarende. Den raske innsettende effekten er angitt som det nest viktigste måleparameteret etter den forebyggende effekten av medikamentet, og er høyt verdsatt av pasientene (Lipton 2020).

Blant pasientene som kvalifiserte for forebyggende behandling og som opplevde moderat til alvorlig migreaneanfall, ga behandling med intravenøs eptinezumab versus placebo kortere tid til hodepinen forsvant og til fravær av symptomer. Behandling med eptinezumab lindret symptomene på migrene så tidlig som to timer etter infusjonsstart (Winner 2021). Pasientene som fikk behandling med eptinezumab oppnådde statistisk signifikant raskere fravær av hodepine versus placebo (hazard ratio 1.54, $P < 0.001$; median 4 timer versus 9 timer) og fravær av de mest plagsomme symptomene versus placebo (hazard ratio 1.75, $P < 0.001$; median 2 timer versus 3 timer).

To timer etter infusjonsstart opplevde pasientene i henholdsvis eptinezumab og placebo-gruppen fravær av hodepine hos 23.5 % og 12.0 % av pasientene (odds ratio [95 % KI] 2.27 [1.39, 3.72], $P < 0.001$). Tilsvarende opplevde 55.5 % og 35.8 % av pasientene (odds ratio [95 % KI] 2.25 [1.55, 3.25], $P < 0.001$) fravær av de mest plagsomme symptomene, og begge resultatene forble statistisk signifikant fire timer etter infusjonen. Statistisk signifikant færre eptinezumab-behandlede pasienter måtte bruke anfallsmedisin innen 24 timer sammenlignet med de som fikk placebo (31.5 % versus 59.9 %, odds ratio [95 % KI] 0.31 [0.21, 0.45], $P < 0.001$). Eptinezumab forsinket også neste migreaneanfall signifikant versus placebo, hvilket bekrefter den forebyggende effekten når medisinen ble gitt under et migreaneanfall.

Det er i tillegg også påvist signifikant reduksjon i antall MMDs gjennom 24 uker versus placebo hos pasienter med en dobbel diagnose av kronisk migrene og medikamentoverforbrukshodepine (MOH) (Diener 2021). Bruk av medisiner ble også redusert hos den predefinerte subgruppen som hadde MOH; rundt halvparten av eptinezumab-behandlede pasienter brukte konsekvent doser av anfallsmedisin som var lavere enn de diagnostiske grensene satt for MOH i alle 6 månedene behandlingen pågikk versus 27.1 % i placebo-gruppen.

I PREVAIL-studien viste eptinezumab vedvarende effekt i pasientrapporterte utfall (Kudrow 2021). Ved bruk av MIDAS Total Score rapporterte 84.4 % av pasientene at de hadde en alvorlig funksjonshemming ved baseline. Etter 104 uker var antall pasienter redusert til 20.8 %. Andel pasientene som hadde liten eller ingen funksjonshemming ved baseline var på 5.5 % og dette tallet økte til 59.4 % etter 104 uker.

Ved bruk av HIT-6 score var prosentandelen av pasienter med alvorlig livspåvirkning 38.5 % ved uke 104, noe som var en betydelig reduksjon fra 92.2 % ved baseline.

Til sammenligning finnes det bare 12 ukers MIDAS og HIT-6 data tilgjengelig for de andre subkutane CGRP-hemmerne.

Lundbeck har mottatt metodevarsel fra Statens legemiddelverk hvor eptinezumab er blitt foreslått finansiert via spesialisttjenesten. De andre CGRP-hemmerne blir per i dag refundert av folketrygden på blå resept etter individuell søknad til HELFO. Mesteparten av den forebyggende migranebehandlingen foregår i dag på private nevrologiske klinikker og på disse klinikkene får pasientene tilgang til individuell, skreddersydd behandling – noe som kan hjelpe dem med å kontrollere migrenen. Å ta kontroll på migrenen gir betydelige personlige og samfunnsmessige fordeler, slik at de kan komme tilbake til jobb, skole og familieforpliktelser så raskt som mulig.

Hvis de ulike CGRP-hemmerne får forskjellige finansieringsveier, løper man en risiko for at valg av behandling ikke bare er basert på hva som er best for pasienten, sett fra et medisinsk perspektiv, men at også økonomiske, budsjettmessige og administrative hensyn for den enkelte klinikk påvirker behandlingsvalget. Dette kan føre til en mindre optimal bruk av samfunnets ressurser. Hvis eptinezumab får en annen finansieringsvei sammenlignet med de andre tilgjengelige CGRP-hemmerne, kan det også være en risiko for færre behandlingsvalg, både fra et pasient- og samfunnsperspektiv.

Hvis den intravenøse administrasjonsmåten er en faktor som har vært medvirkende til forslaget om at eptinezumab skal finansieres i spesialisttjenesten, er Lundbeck av den oppfatning at eptinezumab bidrar til et større og mer variert behandlingstilbud for leger og pasienter. Det finnes eksempler på IV behandling som er på blå resept og som blir administrert i private klinikker. Begrensing av finansieringsvei for bare en av de fire CGRP-hemmerne kan forhindre at pasienten får riktig behandling til rett tid og kan føre til unødvendige flaskehalser i systemet. Ved å tilby samme tilgang for eptinezumab, som er en hurtigvirkende og effektiv behandling, kan man hjelpe pasientene tilbake til sine daglige aktiviteter og redusere den totale belastningen for helsevesenet og samfunnet.

Lundbeck mener derfor at det vil være en fordel for norske leger og pasienter, det norske helsevesenet og samfunnet som helhet at finansieringsansvaret på eptinezumab plasseres hos folketrygden og tilbys migrenepasientene på blå resept, på lik linje med de andre CGRP-hemmerne.

Nærmere informasjon om metoden og innspill til PICO*

*PICO er et verktøy for å formulere presise problemstillinger i metodevurderingsarbeid. PICO er en forkortelse for Population/Problem – Intervention – Comparison – Outcome. PICO brukes til å presisere hvilken populasjon/problem som skal studeres, hvilke(t) tiltak

(metode/behandling) som skal vurderes, hvilket tiltak-det er naturlig å sammenligne med, og hvilke utfall/endepunkter det å er relevant å måle/vurdere. PICO er viktig for planlegging og gjennomføring av en metodevurdering.

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

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

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

Beskriv kortfattet:

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

Beskriv kortfattet:

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

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

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

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

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

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

10. Andre kommentarer

11. Interesser og eventuelle interessekonflikter

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

Beskriv kortfattet:

Lundbeck gjennomfører en studie på klasehodepine som involverer to sentre i Norge; Oslo Hodepinesenter og Nasjonal kompetansetjeneste for hodepine ved St.Olavs hospital. Utover dette har Lundbeck per i dag ingen kontrakter eller økonomiske forbindelser som kan påvirke eller bli oppfattet å kunne påvirke, eller ha relevans for behandlingen av metodevurderingen for eptinezumab.

Innspill til Nye metoder

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

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

<i>Metode: ID2021_100 Eptinezumab til profylakse mot migrene hos voksne pasienter</i>	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Uttalelse på vegne av nevrologisk avdeling Oslo Universitetssykehus (ved Poliklinikk for kompleks hodepine)
Er det klinisk behov for metoden?	Ja
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Erfaring fra behandling med de tre andre godkjente CGRP/CGRP-reseptor antistoffbehandlingene (erenumab, fremanezumab og galkanezumab) for kronisk migrene
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Ja. Eptinezumab har vist effekt i kliniske studier for episodisk og kronisk migrene. Det er ikke vist at medikamentet er overlegen de tre allerede godkjente medikamentene med lignende/tilsvarende virkningsmekanisme (erenumab, fremanezumab og galkanezumab). Imidlertid er det fra vår egen og andres (https://www.ajmc.com/view/debating-the-evidence-in-switching-cgrp-therapies-for-migraine) kliniske erfaring slik at pasienter som ikke responderer på ett av disse GCRP/CGRP-R antistoff-medikamentene likevel respondere av et annet etter bytte. Vår mening er at eptinezumab bør vurderes godkjent for bruk slik at det kan tilbys utvalgte pasienter med alvorlig kronisk migrene der andre medikamenter ikke har effekt. De tre andre medikamentene (erenumab, fremanezumab og galkanezumab) bør i så fall forsøkes først, da behandling med eptinezumab er mer krevende (gis ved i.v. infusjon) og antakelig mer kostbar.
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)	Se over
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Bendik S Winsvold Anne Hege Aamodt	Overleger	Nevrologisk avdeling, OUS

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

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_100

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☐, siden.....(dato)..... NEI ☒

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

Nytt virkestoff som gis profylaktisk og IV hver 3. måned og plasseres med finansieringsansvar spesialisthelsetjenesten

Saksnummer 159-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_101 Baricitinib (Olumiant) til behandling av sykehusinnlagte covid-19 pasienter ≥ 10 år som har behov for oksygenbehandling (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Indikasjonsutvidelse.
- Foreløpig ikke MT i Norge eller EU men er under hos EMA. Har MT i USA.
- Legemiddelform: Tablett, filmdrasjert.
- Virkestoffet er et immunsuppressivt middel.
- Pasientgrunnlaget i Norge er usikkert og vil avhenge av den videre smittesituasjonen for SARS-Cov-2, samt framtidige effekt- og sikkerhetsdata for legemiddelet.
- Identifisert tre fase III-studier, to estimert ferdig i juni 2021 der det ikke foreligger resultater, en studie der resultater foreligger.
- Legemiddelverket foreslår ingen metodevurdering.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

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

Helse Vest RHF:

Faglig innspill 1: Bør ikke prioriteres for metodevurdering. Baricitinib er neste arm i Nor-Solidarity trial. Ikke parallelt behov for metodevurdering.

Faglig innspill 2: Det er behov for effektive metoder for å behandle Covid-19 infeksjoner ut over støttebehandling. Metodevurdering kan med fordel avvente resultat fra randomisert dobbelt-blindet placebo kontrollert studie på baricitinib (monoterapi). Kan ikke se at det foreligger tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden, ikke publisert kunnskap om metoden for barn. Metoden kan evt vurderes opp mot kombinasjonsbehandlingen remdesivir+baricitinib.

Samlet vurdering/prioritering: Metodevurdering bør avvendes inntil resultat av kliniske studier foreligger.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Faglig innspill: Det er ikke klinisk behov for metoden. Ingen publiserte studier dokumenterer tilleggsgevinst av baricitinib ved samtidig behandling med det som nå er anbefalt (kortikosteroider og interleukin-6 inhibitor), men det foreligger pre-prints som ikke er omtalt i metodevarselet. Bør ikke prioriteres for metodevurdering, man bør i stedet vektlegge behandling i hht gjeldende retningslinjer. Det er ikke tilstrekkelig kunnskapsgrunnlag, kun én studie med publiserte resultater: baricitinib i kombinasjon med remdesivir (ikke anbefalt i Norge). Andre forhold: Fremstillingen av behandling for alvorlig covid-19 sykdom er mangelfull og misvisende. Se detaljert oversikt over retningslinjer og studier med referanser i innspillet vedlagt. Baricitinib bør anses som et eksperimentelt legemiddel og fortrinnsvis benyttes i kliniske studier.

NYE METODER

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer påvirkes. Helsedirektoratet ser behov for en forenklet metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene fra 15.11.2016.

Indikasjonsutvidelse endre ikke finansieringsansvar for virkestoff

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Baricitinib (Olumiant) til behandling av sykehusinnlagte COVID-19 pasienter i alder ≥ 10 år som har behov for oksygenbehandling

1.1 Oppsummering*

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

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: L04A A37

Virkestoffnavn: baricitinib

Handelsnavn: Olumiant (1)

Legemiddelform: tablett, filmdrasjert

MT-søker/innehaver:
Eli Lilly (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

Infeksjon; Luftveier;
COVID-19

1.7 Bestillingsanbefaling

Metodevurderinger

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

Kommentar:

1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

Kommentar:

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Koronaviruset SARS-Cov-2 er årsaken til luftveissykdommen covid-19 (coronavirus disease 2019), og ble oppdaget i januar 2020 (2). Viruset er svært smittsomt og smitter hovedsakelig via dråpe- og kontaktsmitte. Inkubasjonstiden (tiden fra en er smittet til sykdommen gir symptomer) er vanligvis 4-5 dager. Basert på oppdaterte tall, vil 98-99,9% av smittede utvikle symptomer innen 10 dager, men noen få vil kunne utvikle symptomer senere. Noen personer, særlig barn og yngre voksne, kan ha covid-19 uten å utvikle symptomer, men de fleste syke får milde luftveissymptomer som går over uten behov for behandling i løpet av en til to uker. Etter 4-7 dager med milde symptomer får noen lungebetennelse (pneumoni) med tung pust, forverring av hoste og stigende feber. En del har behov for å bli innlagt på sykehus. Hos noen blir symptomer så alvorlige at de får behov for intensivbehandling over lengre tid. En kan se forskjellige komplikasjoner ved alvorlig covid-19, blant annet lungeskade, hjerte-karsykdom og koagulasjonsforstyrrelser. Dødsfall forekommer blant noen av de som blir alvorlig syke. Risikofaktorer for å få alvorlig sykdom er fremdeles noe man forsker på, men innleggelse på sykehus, intensivbehandling og dødsfall er vanligere hos eldre og personer med underliggende sykdommer (2).

Pasientgrunnlaget for behandling med baricitinib i Norge er usikkert. Så langt i pandemien har 4 328 pasienter blitt lagt inn på norske sykehus grunnet covid-19, 829 av disse på intensivavdeling (3). Hvor mange pasienter med covid-19 som vil kunne være aktuelle for baricitinib-behandling vil i stor grad avhenge av den videre smittesituasjonen for SARS-Cov-2, samt framtidige effekt- og sikkerhetsdata for legemiddelet.

Dagens behandling

Det er per i dag ingen etablert spesifikk behandling for covid-19 infeksjon. Den generelle behandlingen består i febernedssettende og oksygentilførsel ved behov, samt intravenøs væskebehandling etter behov. Bruk av pustemaskin (respirator) er aktuelt hos kritisk syke på intensivavdelingen. Spesifikk antiviral (som virker mot virus) behandling mangler foreløpig, men mange norske sykehus deltar i en WHO-studie der ulike virusmedisiner testes ut (4).

Virkningsmekanisme

Baricitinib er et immunsuppressivt middel (et legemiddel som reduserer immunsystemets aktivitet). Det virker ved å blokkere virkningen av enzymer kjent som Janus kinases. Disse enzymene spiller en viktig rolle i prosessene som danner betennelse og skade, og kan finnes hos sykehuspasienter med covid-19 (5).

Tidligere godkjent indikasjon

- Revmatoid artritt: som monoterapi eller i kombinasjon med metotreksat til behandling av moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt hos voksne som har hatt utilstrekkelig respons på, eller som har vært intolerante overfor, ett eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARD). -
- Atopisk dermatitt: behandling av moderat til alvorlig atopisk dermatitt hos voksne som er kandidater for systemisk behandling (6).

Mulig indikasjon

Baricitinib til behandling av sykehusinnlagte COVID-19 pasienter i alder ≥ 10 år som har behov for oksygenbehandling (1).

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

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

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst en klinisk studie (randomisert, dobbeltblindet og placebokontrollert, fase III-studie).

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Sykehusinnlagte pasienter mellom 18 og 99 år med bekreftet SARS-Co-V2 infeksjon og som har behov for oksygenbehandling (N=1010)	200 mg remdesivir administrert intravenøst på dag 1, etterfulgt av en 100 mg vedlikeholdsdose av remdesivir en gang daglig mens innlagt på sykehus i opptil 10 dager + 4 mg daglig med oral baricitinib + placebo for deksametason	200 mg remdesivir administrert intravenøst på dag 1, etterfulgt av en 100 mg vedlikeholdsdose av remdesivir en gang daglig mens innlagt på sykehus i opptil 10 dager + 6 mg intravenøs deksametason daglig + placebo for baricitinib	Andelen forsøkspersoner som ikke oppfyller kriteriene for en av følgende av to ordinærskala kategorier til enhver tid: 8) Død; 7) Sykehusinnlagt, på invasiv mekanisk ventilasjon eller ekstrakorporeal oksygenering av membran (ECMO) [Tidsramme: Dag 1 til dag 29]	Adaptive COVID-19 Treatment Trial 4 (ACTT-4), NCT04640168 , fase III	Ingen resultater foreligger. Estimert til å være avsluttet i juni 2021.
Sykehusinnlagte pasienter mellom 18 og 99 år med bekreftet SARS-Co-V2 infeksjon (N=1033)	200 mg remdesivir administrert intravenøst på dag 1, etterfulgt av en 100 mg vedlikeholdsdose av remdesivir en gang daglig mens innlagt på sykehus i opptil 10 dager + 4 mg daglig med oral baricitinib	200 mg remdesivir administrert intravenøst på dag 1, etterfulgt av en 100 mg vedlikeholdsdose av remdesivir en gang daglig mens innlagt på sykehus i opptil 10 dager + placebo for baricitinib	Tid til bedring [Tidsramme: Dag 1 til dag 29]	Adaptive COVID-19 Treatment Trial 2 (ACTT-2), NCT04401579 , fase III	Resultater foreligger (7).
Sykehusinnlagte pasienter over 18 år med bekreftet SARS-Co-V2 infeksjon og som har behov for oksygenbehandling (N=1400)	4 mg daglig med oral baricitinib	Placebo	Prosentandel av deltakere som dør eller som behøver ikke-invasiv ventilasjon / høytflytende oksygen eller invasiv mekanisk ventilasjon (inkludert [ECMO]) [Tidsramme: Dag 1 til dag 28]	COV-BARRIER trial, NCT04421027 , fase III	Ingen resultater foreligger. Estimert til å være avsluttet i juni 2021.

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Andre behandlingsmetoder som omfatter samme indikasjon er foreslått til nasjonal metodevurdering (for status se ID2020_052 Remdesivir (Veklury), ID2021_064 Remdesivir (Veklury) Indikasjon II). - Utstyret/fremgangsmåten, men med en annen indikasjon/andre indikasjoner er foreslått til nasjonal vurdering (ID2016_069 Baricitinib (Olumiant), ID2020_007 Baricitinib (Olumiant) - Indikasjon II, ID2020_053 Baricitinib (Olumiant) - Indikasjon III).
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (8, 9). - Metoden er under vurdering i det europeiske nettverket for metodevurdering, EUnetHTA (10).
Metodevarsel	- Det foreligger minst ett relevant metodevarsel (1).

4. Referanser

1. Baricitinib: Olumiant · Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in hospitalised patients, to prevent inflammatory cascade [nettdokument]. Specialist Pharmacy Service, NHS. [oppdatert 1. mai 2021; lest 14. mai 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/baricitinib/>.
2. Fakta om koronaviruset SARS-CoV-2 og sykdommen covid-19: Folkehelseinstituttet. [oppdatert 11. februar 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/nettpub/coronavirus/fakta-og-kunnskap-om-covid-19/fakta-om-koronavirus-coronavirus-2019-ncov/?term=&h=1>.
3. Statistikk om koronavirus og covid-19. Folkehelseinstituttet. [oppdatert 12. mai 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/sv/smittsomme-sykdommer/corona/dags--og-ukerapporter/dags--og-ukerapporter-om-koronavirus/#ukesrapporter-og-eldre-dagsrapporter-for-nedlasting>
4. AKUTTMEDISINSK AVDELING. Covid-19-behandling. Oslo Universitetssykehus. [Oppdatert 20. september 2020] Tilgjengelig fra: <https://oslo-universitetssykehus.no/behandler/covid-19>
5. Olumiant (baricitinib) EMA/505843/2020. [Nettdokument] European Medicines Agency. [Oppdatert oktober 2020; lest mai 2021] Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/olumiant-epar-medicine-overview_en.pdf
6. Preparatomtale - Olumiant. Felleskatalogen. [Lest 14. mai 2021] Tilgjengelig fra: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/olumiant-lilly-636588>
7. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. N Engl J Med. 2021;384(9):795-807. doi:10.1056/NEJMoa2031994
8. Atzeni F, Masala IF, Rodríguez-Carrio J, Ríos-Garcés R, Gerratana E, La Corte L, Giallanza M, Nucera V, Riva A, Espinosa G, Cervera R. The Rheumatology Drugs for COVID-19 Management: Which and When? J Clin Med. 2021 Feb 16;10(4):783. .
9. Alunno A, Najm A, Mariette X, De Marco G, Emmel J, Mason L, McGonagle DG, Machado PM. Immunomodulatory therapies for SARS-CoV-2 infection: a systematic literature review to inform EULAR points to consider. Ann Rheum Dis. 2021 Feb 15:annrheumdis-2020-219725. .
10. EUneHTA Rolling Collaborative Review (RCR18) Authoring Team. Baricitinib for the treatment of COVID-19. [nettdokument]. Diemen (The Netherlands): EUneHTA; April 2021. [Lest 4. mai 2021]. 28 s. Report No.: RCR18, V.5.0. Tilgjengelig fra: <https://eunetha.eu/rcr18/>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
18.06.2021	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden
*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no . Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.	

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode: ID2021_101 Baricitinib (Olumiant) til behandling av sykehusinnlagte covid-19 pasienter ≥ 10 år som har behov for oksygenbehandling	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	
Er det klinisk behov for metoden?	
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Nei. Baricitinib er neste arm i Nor-Solidarity trial som vi er med i, akkurat startet i Oslo og snart i gang her. Hvis det blir mer pandemi, da. Kan ikke se at det parallelt er behov for metodevurdering.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Stina Jordal	Overlege	Infeksjonsmedisinsk seksjon Helse Bergen HF

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

Metodevurdering bør avvendes inntil resultat av kliniske studier foreligger.

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode: ID2021_101 Baricitinib (Olumiant) til behandling av sykehusinnlagte covid-19 pasienter ≥ 10 år som har behov for oksygenbehandling	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Ingen erfaring med baricitinib brukt i forbindelse med respirasjonssvikt/Covid-19 infeksjon.
Er det klinisk behov for metoden?	Det er behov for effektive metoder for å behandle Covid-19 infeksjoner ut over støttebehandling.
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Barne- og ungdomsklinikken ved Haukeland Universitetssjukehus har ikke benyttet baricitinib til pasienter (aldersgruppe under 16 år) med Covid-19 infeksjon.
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Kan med fordel avvente resultat fra randomisert dobbelt-blindet placebo kontrollert studie på baricitinib (monoterapi) clinicaltrials.gov//NCT04421027
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Kan ikke se at det foreligger tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden.
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Kan ikke se at det foreligger publisert kunnskap om metoden på barn (under 18 år). Metoden kan evt vurderes opp mot kombinasjonsbehandlingen remdesivir+baricitinib

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Mette Engan	Seksjonsoverlege Medisin 4	Barne- og ungdomsklinikken Helse Bergen HF

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

Metodevurdering bør avventes inntil resultat av kliniske studier foreligger.

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2021_XXX: <i>Baricitinib (Olumiant) til behandling av sykehusinnlagte COVID-19 pasienter i alder ≥ 10 år som oksygenbehandling</i>	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Kunnskap om publiserte kliniske studier
Er det klinisk behov for metoden?	Nei. Ingen publiserte studier dokumenterer tilleggevinst av baricitinib ved samtidig behandling med det som nå er anbefalt (kortikosteroider og interleukin-6 inhibitor), <i>men det foreligger pre-prints som ikke er omtalt i metodevarselet (se referanser tilslutt – ref 1)</i>
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Ingen
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Nei. Man bør i stedet vektlegge behandling i hht gjeldende retningslinjer (WHO – ref 2; SSC ref 3).
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Nei. Kun én studie med publiserte resultater: baricitinib i kombinasjon med remdesivir (ikke anbefalt i Norge)
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Oppdatert WHO-retningslinje vektlegger bruk av kortikosteroider og IL-6 inhibitorer. (ref 2)
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Fremstillingen av behandling for alvorlig covid-19 sykdom er mangelfull og misvisende: 1. Korrekt utført organunderstøttende behandling (væske, oksygen- og respiratorbehandling) er livreddende og svært effektiv (ref 3) 2. Viktigheten av korrekt bruk av blodfortynnende medikamenter er ikke beskrevet (ref 4) 3. Oppdaterte retningslinjer anbefaler kortikosteroider og interleukin-6 inhibitor (tocilizumab etc)

	4. Det foreligger også gode kliniske studier (RECOVERY) som dokumenterer effekt av antivirale monoklonale antistoffer til pasienter som ikke selv genererer antistoffer mot viruset (ref 5) 5. a) WHO-retningslinjene anbefaler at pasienter ikke behandles med remdesivir; b) publiserte studier med baricitinib er designet slik at studiemedisin er gitt i kombinasjon med remdesivir; c) dette vanskeliggjør tolkning i norsk kontekst. 6. Baricitinib bør anses som et eksperimentelt legemiddel og fortrinnsvis benyttes i kliniske studier.
--	---

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Jon Henrik Laake	Overlege	Akutt klinikken, Rikshospitalet

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

--

Referanser

1. Vincent C. Marconi et al. Efficacy and safety of baricitinib in patients with COVID-19 infection: Results from the randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group COV-BARRIER phase 3 trial. medRxiv 2021.04.30.21255934; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.04.30.21255934>
2. Rochwerg B, Agarwal A, Siemieniuk R A, Agoritsas T, Lamontagne F, Askie L et al. A living WHO guideline on drugs for covid-19 BMJ 2020; 370 :m3379 doi:10.1136/bmj.m3379 (Last update July 2021) <https://www.bmj.com/content/370/bmj.m3379>
3. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) <https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-020-06022-5>

4. National Institute for Health and Care Excellence (NICE), UK. COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng191>
5. RECOVERY Collaborative Group, Peter W Horby, et al. Casirivimab and imdevimab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. medRxiv 2021.06.15.21258542; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.06.15.21258542>

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_101

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☒

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 15.11.2016 NEI ☐

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

Indikasjonsutvidelse endre ikke finansieringsansvar for virkestoff

Saksnummer: 160-21

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Interregionale fagdirektører v/ Geir Tollåli /Sekretariatet for Nye metoder
Dato:	19.08.2021

Bruk av «continuous glucose monitoring» (CGM) til diabetespasienter over 18 år

Hva saken handler om i korte trekk

Helseforetakene overtok ansvaret for insulinpumpebehandling i 2005. Da var ikke «continuous glucose monitoring» (CGM) tatt i bruk i Norge, og de fleste pasientene ble behandlet med insulinpenn og målte blodsukkeret ved fingerstikking.

Ny teknologi som CGM har medført en reduksjon i bruk av tradisjonelle metoder for blodsukkermåling som fingerstikk og manuell måling.

Utviklingen på utstysfronten har vært stor, og nå behandles en betydelig andel voksne diabetes 1-pasienter med insulinpumpe og CGM som har blitt den foretrukne behandlingsmetoden. Det har vært en betydelig kostnadsøkning hos Helseforetakene som følge av overgang fra fingerstikking til CGM

Beslutningsforum for nye metoder besluttet 14.05.2018 (ID2016_044):

Flash glukosemåleren – Freestyle Libre kan innføres til behandling/oppfølging av barn (fram til fylte 18 år som er spesialisthelsetjenestens ansvar) med diabetes type 1 og andre typer diabetes. (Sak 65-2018).

Ettersom det har utviklet seg en praksis ut over beslutningen i Beslutningsforum for nye metoder, er det nødvendig å starte en tilsvarende prosess i Systemet for Nye metoder vedrørende bruk av CGM også etter 18 år jfr. sak i Bestillerforum for nye metoder 31. mai 2021 (sak 120-21).

Fagdirektørene ønsker at det bestilles en ny metodevurdering vedrørende bruk av CGM også for diabetespasienter over 18 år.

Vedlegg:

1. Notat til Bestillerforum 22. mars 2021 - Utskrivning av CGM til diabetes type 2 pasienter
2. Notat til Bestillerforum 31. mai 2021 - Utskrivning av CGM til diabetes type 2 pasienter – oppfølging av sak 074-2021 fra Bestillerforum 22. mars 2021

Sak 160-21. Vedlegg 1

Saksnummer: 074-21 (Bestillerforum 22.03.2021)

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder og Folkehelseinstituttet
Dato:	12.03.2021

Utskrivning av CGM til diabetes type 2 pasienter

Hva saken omhandler i korte trekk

Sykehusinnkjøp HF får melding fra flere helseforetak om utskrivninger av CGM-systemet FreeStyle Libre 2 til diabetes 2 pasienter. Dette er en klar endring fra tidligere der rammeavtalene på *insulinpumper og CGM* var forbeholdt diabetes type 1 pasientene.

Rammeavtalene på insulinpumper og CGM skiller ikke på diabetes type 1 eller diabetes type 2. Dermed kan behandlingsutstyr til begge gruppene kjøpes inn fra disse rammeavtalene, men verdien av avtalene og forventet uttak på avtalene er basert på diabetes 1 pasientene og behandling av disse.

Sykehusinnkjøp ber om at de regionale helseforetakene avklarer denne endringen i praksis vedrørende utskrivning av CGM til pasienter med diabetes type 2 fra dagens rammeavtaler på Insulinpumper og CGM.

Bakgrunn - Informasjon fra Folkehelseinstituttet

Tidigare metodevurdering (ID2016_044) var en hurtig metodevurdering av Freestyle Libre där firman (Abbott) levererade kostnadseffektivitetsestimater, utan sensitivitetsanalyser, baserade på en modell som FHI (då Kunnskapssenteret) inte gavs tillgång till och därmed inte kunde utvärdera närmare eller utföra egna sensitivitetsanalyser på. Firman beräknade budsjettkonsekvenser på diabetes typ 1 och på typ 1 och 2 samlat, men inte på enbart diabetes typ 2.

Beslutningen från 2018 gällde införing av CGM (Freestyle Libre) till barn (≤ 18 års ålder) med diabetes typ 1 och andra typer av diabetes. Formuleringen av «andra typer» kan anses vara något oprecis då andra typer kan t.ex. vara neonatal diabetes, MODY, diabetes vid cystisk fibros, diabetes insipidus, diabetes vid vissa ovanliga syndrom, steroidinducerad diabetes, LADA och typ 2. När det gäller diabetes typ 2 före 18 års ålder är det globalt ökande problem men det bör fortsatt vare

NYE METODER

förhållandevis ovanligt i Norge. LADA debuterar definitionsmässigt i vuxen ålder. De andra typerna skulle kunna omfattas av införandet men torde inte stå för några större volymer.

Det som beskrivs om att CGM ges till patienter med diabetes typ 2 verkar handla om ett problem med dåligt efterlevande av tagen beslutning.

Men, rent generellt vore det värdefullt att försöka se på diabetesutstyrsfältet i Nye metoder. Det är dock ett stort och mångfacetterat område och även för en kartlegging skulle det kräva en avgränsning för vad den ska ta sig för. FHI skulle kunna kartlägga föreliggande dokumentation inom specificerat område men vurderinger av vad som ska ingå och huruvida olika system eller specifika utstyr är likvärdiga behöver i förkant definieras av klinisk expertis. Ska kartläggningen dessutom inkludera potentiella saker som ligger i pipeline för att introduceras måste leverantörer tas med. Ett alternativ är att i förkant identifiera tydliga kostnadsdrivers (via Sykehusinnkjøp HF) och formulera en/flera specifik(a) PICO(S) där metodevarsel utarbetas och evt senare bestilling om metodevurderinger kan ges.

Sak 160-21. Vedlegg 2

Saksnummer: 120-21 (Bestillerforum 31.05.2021)

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Sekretariatet for nye metoder
Dato:	20.05.2021

Utskrivning av CGM til diabetes type 2 pasienter – oppfølging av sak 074-21 fra Bestillerforum 22. mars 2021

Hva saken handler om i korte trekk

Saken var oppe i Bestillerforum 22. mars 2021 (sak 074-21) og følgende står i protokollen:

«Sekretariatet for Nye metoder tar kontakt med Helse- og omsorgsdepartementet for å etterspørre prosess for å avklare finansieringsansvaret for pasienter med diabetes type 2. Saken tas så tilbake til Bestillerforum for nye metoder for å avklare videre prosess.

Beslutning:

Viser til gjeldende beslutning tatt av Beslutningsforum for nye metoder 14.05.2018 (ID2016_044) og presiserer følgende: Flash glukosemåleren – Freestyle Libre kan innføres til behandling/oppfølging av barn (fram til fylte 18 år som er spesialisthelsetjenestens ansvar) med diabetes type 1 og andre typer diabetes.»

Sekretariatet har vært i kontakt med Helse- og omsorgsdepartementet som har gitt følgende tilbakemelding: «Med dagens regelverk kan ikke CGM-utstyr, verken til diabetes type 1 eller 2, dekkes av folketrygden gjennom blåreseptordningen. Helse- og omsorgsdepartementet er i gang med et arbeid for blant annet å klargjøre når hhv folketrygden og de regionale helseforetakene har finansieringsansvaret, samt hvordan nytt utstyr/forbruksmateriell som anses som folketrygdens finansieringsansvar skal vurderes for opptak i blåreseptordningen. Det tas sikte på å sende et forslag på høring i løpet av 2021. Dette kan få betydning for utstyr og forbruksmateriell til pasienter med diabetes type 2, men det er for tidlig å konkludere hva som blir utfallet».

Mot bakgrunn av tilbakemeldingen fra Helse- og omsorgsdepartementet bes Bestillerforum for nye metoder om å drøfte videre håndtering av saken.

Vedlegg:

NYE METODER

1. Notat til Bestillerforum 22. mars 2021 - Utskrivning av CGM til diabetes type 2 pasienter

Saksnummer: 161-21

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder og Folkehelseinstituttet
Dato:	20.08.2021

ID2014_022 Autolog Stamcelletransplantasjon til behandling av multipel sklerose (MS)

Hva saken omhandler i korte trekk

Metoden ID2014_022 Autolog stamcelletransplantasjon ved multipel sklerose (MS) ble meldt inn som forslag til Nye metoder i 2014 av Haukeland Universitetssykehus HF. Saken var i Beslutningsforum for nye metoder 14.03.2016 og fikk følgende beslutning: «*Alle pasienter som får tilbud i Norge om autolog stamcelletransplantasjon ved multipel sklerose skal være omfattet av et vitenskapelig studium*».

Bakgrunn for saken

Metoden ble på nytt behandlet i Bestillerforum for nye metoder sitt møte 31.05.2021 på bakgrunn av at Sekretariatet for Nye metoder på vegne av Beslutningsforum hadde mottatt mange e-poster fra privatpersoner med krav om å få stamcelletransplantasjon i Norge. Sekretariatet for nye metoder tok kontakt med Lars Bø ved Nasjonal kompetansetjeneste for MS, Haukeland Universitetssykehus som leder studien på autolog stamcelletransplantasjon ved MS. Han kunne opplyse at status i mai 2021 var at de vil kunne nå det nødvendige (og planlagte) pasientantallet som skal inkluderes i studien om ca. 3 år fra nå.

Med bakgrunn i dette besluttet Bestillerforum for nye metoder følgende: *En forenklet metodevurdering (kartlegging, løp D) gjennomføres ved Folkehelseinstituttet for autolog stamcelletransplantasjon ved MS.*

Folkehelseinstituttet har nå laget denne kartleggingen hvor de konkluderer:

Formålet med denne kartleggingen er å gi en oversikt over hva som finnes av pågående og ferdigstilte randomiserte kontrollerte studier om effekten av autolog stamcelle-transplantasjon ved ulike typer multipel sklerose.

Vi har funnet en publisert studie på hematopoietisk stamcelletransplantasjon (MIST), og fem publiserte studier på mesenkymal stamcelletransplantasjon. Studiene har ulike utfallsmål og studiedesign, og de fleste rapporterer om positive effekter ved behandlingen. Vi har imidlertid ikke kvalitetsvurdert studiene og vet derfor ikke om vi kan stole på resultatene. Studieforfatterne rapporterer selv om flere metodiske begrensinger og at det er behov for videre forskning på området.

Det er flere pågående studier på gang, og vi kan forvente resultater fra disse innen 2030.

Vedlegg: Kartlegging fra Folkehelseinstituttet

RAPPORT

2021

FORENKLET METODEVURDERING - KARTLEGGING

Autolog stamcelletransplantasjon ved multippel sklerose

Utgitt av Folkehelseinstituttet
Område for helsetjenester

Tittel Autolog stamcelletransplantasjon ved multippel sklerose: forenklet metodevurdering - kartlegging

English title Autologous stem cell transplantation for multiple sclerosis. Rapid scoping review

Ansvarlig Camilla Stoltenberg, direktør

Forfattere Ingvild Kirkehei, prosjektleder
Elisabet Hafstad

ISBN 978-82-8406-222-8

Prosjektnummer ID2014_022

Publikasjonstype Forenklet metodevurdering - kartlegging

Antall sider 29 (34 inklusiv vedlegg)

Oppdragsgiver Bestillerforum for Nye metoder

Emneord(MeSH) Multiple sclerosis; stem cell transplantation; transplantation, autologous; hematopoietic stem cell transplantation; mesenchymal stem cell transplantation

Sitering Kirkehei I, Hafstad E. Autolog stamcelletransplantasjon ved multippel sklerose: forenklet metodevurdering - kartlegging. [Autologous stem cell transplantation for multiple sclerosis. Rapid scoping review]. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2021.

Innhold

INNHold	3
HOVEDBUDSKAP	4
KEY MESSAGES	5
FORORD	6
INNLEDNING	7
Multippel sklerose (MS)	7
Autolog stamcelletransplantasjon	7
Formålet med kartleggingen	8
METODE	9
Inklusjonskriterier	9
Litteratursøk	10
Utvelgelse av relevante referanser	10
Dataauthenting og sortering	11
RESULTATER	12
Resultater av litteratursøket og utvelgelse av studier	12
Hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT)	15
Mesenkymal stamcelletransplantasjon (MSCT)	18
DISKUSJON	24
KONKLUSJON	26
REFERANSER	27
VEDLEGG 1: SØKESTRATEGI	29
VEDLEGG 2: SYSTEMATISKE OVERSIKTER	32

Hovedbudskap

Område for helsetjenester i FHI fikk i mai 2021 i oppdrag av Bestillerforum for Nye metoder å kartlegge hva som finnes av pågående og publiserte randomiserte kontrollerte studier på effekten av autolog stamcelletransplantasjon ved multippel sklerose.

Metode

Vi utførte et systematisk litteratursøk etter randomiserte kontrollerte studier publisert fra og med 2014, og valgte ut mulig relevante studier. Vi sorterte studiene etter behandlingstype og studienavn og presenterte dem i tabeller. Forfatterens konklusjoner ble sitert i tabellene. Vi vurderte ikke studienes metodiske kvalitet og foretok ingen analyser eller sammenstillinger av resultatene.

Resultat

- Vi identifiserte fem studier på hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT). En av studiene, MIST, er fullført med resultater. De andre studiene er pågående og har foreløpig ingen rapporterte resultater.
- Vi identifiserte ti studier på mesenkymal stamcelletransplantasjon (MSCT). Syv studier er rapportert som fullførte, og fem av dem har publisert resultater. Tre studier er pågående.

Vi presenterer lenker til studieregistre samt referanser til tilgjengelige publikasjoner med resultater.

Tittel:

Autolog stamcelletransplantasjon ved multippel sklerose.
Forenklet metodevurdering:
kartlegging

Hvem står bak denne publikasjonen?

Folkehelseinstituttet, på oppdrag fra Bestillerforum for Nye metoder

Når ble litteratursøket avsluttet?

Juni, 2021

Key messages

The Norwegian Institute of Public Health was commissioned by The Ordering forum for The National System for Managed Introduction of New Health Technologies within the Specialist Health Service in Norway to identify and map ongoing and published randomized controlled trials on the effect of autologous stem cell transplantation for the treatment of multiple sclerosis.

Method

We performed a systematic literature search, identifying studies published as of 2014. We screened and sorted the studies in tables, categorized by transplantation type and study name. The study authors' conclusions were cited. We did not perform a critical appraisal of the studies' methodological quality, nor did we analyze the results.

Result

- We identified five studies on hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). One of the studies, MIST, is completed and published. The remaining studies are ongoing, so far with no reported results.
- We identified ten studies on mesenchymal stem cell transplantation (MSCT). Seven studies are completed, of which five have reported results. Three studies are ongoing, so far with no reported results.

We present links to study registries and references to available publications with study results.

Title:

Autologous stem cell transplantation for multiple sclerosis.
Rapid scoping review

Publisher:

The Norwegian Institute of Public Health conducted the review based on a commission from The National System for Managed Introduction of New Health Technologies within the Specialist Health Service in Norway ...

Updated:

Last search for studies:
june, 2021.

Forord

I 2015 utga Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten (nå Folkehelseinstituttet, Område for helsetjenester), metodevurderingen «Autolog hematopoietisk stamcelletransplantasjon ved multippel sklerose» (1). Arbeidsgruppen for metodevurderingen oppsummerte og vurderte forskning om effekt, sikkerhet, økonomiske aspekter og etiske problemstillinger knyttet til autolog stamcelletransplantasjon ved multippel sklerose. Vurderingene var basert på en randomisert kontrollert studie, en registerstudie og 21 pasientserier. Studiene ble identifisert i et systematisk litteratursøk utført i februar 2015.

Område for helsetjenester i FHI fikk 31. mai 2021 i oppdrag av Bestillerforum for Nye metoder å kartlegge hva som finnes av nyere pågående og publiserte randomiserte studier. Dette har vi gjort ved å oppdatere litteratursøket fra 2015.

Prosjektgruppen har bestått av Ingvild Kirkehei (prosjektleder, bibliotekar, FHI) og Elisabet Hafstad (bibliotekar, FHI).

Folkehelseinstituttet tar det fulle ansvaret for innholdet i rapporten.

Kåre Birger Hagen
Fagdirektør

Martin Lerner
Avdelingsdirektør

Ingvild Kirkehei
prosjektleder

Innledning

Multippel sklerose (MS)

Helsenorge.no beskriver MS slik: «Multippel sklerose (MS) er en nevrologisk sykdom som rammer sentralnervesystemet (hjerne og ryggmarg). Nervetråder fra nervecellene i sentralnervesystemet er kledd i en isolasjonsskappe (myelinskjede) som gjør at signalene ledes raskere mellom sentralnervesystemet og resten av kroppen. Ved MS blir selve ledningssystemet, både myelinskjeden og selve nervetrådene i hjernen og ryggmargen skadet. Dette gjør at nervesignalene forstyrres eller blokkeres.» (2)

MS kan gi alvorlig funksjonssvikt, og symptomer kan være følesansforstyrrelse, kraftsvekkelse, synsforstyrrelser, tretthet, nummenhet, koordinasjonsproblemer, svimmelhet, muskelpasmer og problemer med konsentrasjon og hukommelse. De færreste får alle symptomene (2).

Ulike typer MS

Nye symptomer eller forverring av eksisterende symptomer omtales ofte som angrep. Den største andelen av personer med MS har symptomer som kommer og går i begynnelsen. Dette kalles angrepppreget MS, eller RRMS («relapsing-remitting multiple sclerosis») (2).

Hos noen, særlig hvis pasienten ikke får behandling, øker symptomene gradvis uten forbedring mellom angrepene, og med jevnt økende funksjonssvikt (3). Sykdommen har da utviklet seg til sekundær progressiv MS, eller SPMS («secondary progressive multiple sclerosis»).

Den mest alvorlige formen for MS kalles primær progressiv MS (PPMS), og kjennetegnes ved tiltakende symptomer uten angrep, eventuelt med stabile perioder, men uten bedring av symptomer (2;3).

Autolog stamcelletransplantasjon

Det finnes ingen behandling som kan helbrede MS, men sykdommen kan bremses ved hjelp av ulike immunmodulerende legemidler (medisiner som påvirker kroppens immunforsvar), samt ved hjelp av opplæring, fysioterapi og symptombehandling (4).

Stamcelletransplantasjon er en behandlingsmetode hvor man ødelegger kroppens egne stamceller og fyller på med friske stamceller fra en donor. Ved *autolog* stamcelletransplantasjon brukes pasientens egne stamceller (5). Det finnes ulike typer stamceller, og ved behandling av MS, skilles det mellom transplantasjon av *hematopoietiske stamceller* (HSC) og *mesenkymale stamceller* (MSC). Hematopoietiske stamceller gir opphav til blodcellene og deler av immunsystemet. Mesenkymale stamceller gir blant annet opphav til bein, brusk og fett (6).

Stamcelletransplantasjon ved MS er i Norge en utprøvende behandling. Da Beslutningsforum i mars 2016 behandlet metodevurderingen «Autolog hematopoietisk stamcelletransplantasjon ved multippel sklerose», ble det besluttet at "alle pasienter som får tilbud i Norge om autolog stamcelletransplantasjon ved multippel sklerose skal være omfattet av et vitenskapelig studium." (7). I 2018 initierte Haukeland universitetssykehus en multinasjonal randomisert studie (NCT03477500, RAM-MS) hvor behandlingen nå prøves ut også for norske pasienter. Studien avsluttes etter planen i 2024 (8).

Formålet med kartleggingen

Formålet med denne kartleggingen er å gi en oversikt over hva som finnes av pågående og ferdigstilte randomiserte kontrollerte studier om effekten av autolog stamcelletransplantasjon ved ulike typer multippel sklerose.

Metode

I en kartlegging som dette utfører vi systematiske litteratursøk for en gitt problemstilling. Et systematisk litteratursøk er et søk der informasjonsinnhenting er planmessig og begrunnet. Søket skal fange opp så mye relevant litteratur som mulig og det skal være dokumentert og etterprøvbart. Resultatene fra søket blir grundig gjennomgått for å sortere ut ikke-relevante referanser, og relevante referanser vises i lister eller tabeller. Vi gjennomfører ingen metodisk kvalitetsvurdering av forskningen og vi sammenstiller ikke resultatene.

Det systematiske litteratursøket og det den påfølgende utvelgelsen av studier gjenspeiler et sett med forhåndsdefinerte inklusjonskriterier.

Inklusjonskriterier

Inklusjonskriteriene våre var:

Studiedesign	Randomiserte kontrollerte studier (RCT). RCT er et studiedesign hvor deltakerne er randomisert (tilfeldig fordelt) til en tiltaks- og kontrollgruppe. Resultatene blir vurdert ved å sammenlikne utfall i behandlings-/tiltaksgruppen og kontrollgruppen (9).
Populasjon	Personer med multipel sklerose (alle typer: RRMS, SPMS og PPMS)
Tiltak	Autolog stamcelletransplantasjon: - Hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT) - Mesenkymal stamcelletransplantasjon (MSCT)
Sammenligning	Alle sammenligninger
Utfall	Alle utfall
Publikasjonsår	2014-2021
Land/Kontekst	Ingen avgrensinger
Språk	Ingen avgrensinger

Eksklusjonskriterier

Vi ekskluderte følgende typer studier og publikasjoner:

- Ikke-randomiserte studier
- Studier som ikke undersøkte effekten av autolog stamcelletransplantasjon

Litteratursøk

Søk i databaser

Bibliotekar Ingvild Kirkehei utførte et systematisk litteratursøk i juni 2021. Søkestrategien var nesten lik søket som ble gjort i metodevurderingen fra 2015. Søket ble justert noe og utvidet ved å inkludere søkeord for mesenkymal stamcelletransplantasjon.

Litteratursøket som skulle oppdateres ble utført i 2015. Vi avgrenset søket til studier publisert f.o.m. 2014, for å få med eventuelle studier som ikke var registret i de søkte databasene i 2015.

Vi søkte i følgende kilder:

- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL).
CENTRAL inneholder randomiserte og kvasi-randomiserte studier hentet fra en rekke medisinske databaser som PubMed, Embase og ulike studieregistre (10).
Databasen oppdateres månedlig.
- Clinical Trials.gov (studieregister)
- International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP. Inneholder studier fra flere studieregistre)

Vi brukte søkeord for multipel sklerose (for eksempel multiple sclerosis, MS, RRMS) og for stamcelletransplantasjon (stem cell, autologous transplantation). Fordi CENTRAL og studieregistrene inneholder flest kontrollerte studier, ble søket ikke avgrenset til studiedesign. Søkestrategiene er dokumentert i Vedlegg 1.

Alle søketreff ble eksportert til referansehåndteringssystemet EndNote, hvor vi fjernet like referanser (dubletter) (11).

Søk i andre kilder

For å finne flere relevante studier, søkte vi også etter systematiske oversikter og sjekket at de inkluderte RCT-ene i oversiktene var kommet med i søket vårt. Søket etter systematiske oversikter ble gjort i Epistemonikos og INAHTA HTA database.

Utvelgelse av relevante referanser

Utvelgelse av relevante referanser foregikk i to trinn.

Trinn 1

Begge prosjektmedarbeiderne (Kirkehei og Hafstad) gjorde uavhengige relevansvurderinger ved å lese alle tittel og sammendrag. Vi brukte det elektroniske verktøyet

Rayyan i denne utvelgelsesprosessen (12). I første gjennomgang inkluderte vi alle publikasjoner som så ut til å oppfylle inklusjonskriteriene.

Trinn 2

En prosjektmedarbeider (Kirkehei) gjorde deretter nøyere vurderinger av hvilke referanser som skulle inkluderes. Dette ble gjort ved å overføre alle inkluderte studier fra Rayyan til EndNote. I EndNote grupperte vi publikasjonene etter type stamcelletransplantasjon, samt studienavn eller ID-nummer:

- Ved fullførte, publiserte studier, inkluderte vi studiens nyeste publikasjon og ekskluderte tidligere publikasjoner med foreløpige resultater, studieprotokoller og konferansebidrag.
- For pågående studier inkluderte vi registreringen i studieregisteret og eventuelle publikasjoner med foreløpige resultater.

Vi ekskluderte også studier som ved nærmere lesing viste seg å omhandle ikke-relevante tiltak (for eksempel allogen stamcelletransplantasjon¹) eller som ikke var randomiserte kontrollerte studier.

Eventuell uenighet eller usikkerhet ble løst ved diskusjon eller ved å trekke inn en tredje person (Martin Lerner).

Dataauthenting og sortering

Én medarbeider (Kirkehei) hentet ut informasjon fra de inkluderte studiene og en annen (Hafstad) kontrollerte informasjonen.

Vi hentet ut følgende data fra de inkluderte studiene: type stamcelletransplantasjon (HSCT eller MSCT), type MS, ID-nummer fra studieregisteret, studienavn og årstall for forventet ferdigstillelse. For fullførte studier inkluderte vi kopi av forfatterens konklusjon, hentet fra publikasjonens sammendrag.

Vi sorterte publikasjonene etter type stamcelletransplantasjon og status (fullført eller pågående). Studier ble sortert i kategorien fullført dersom de i studieregistreringen hadde status «completed». Studiene ble deretter rangert alfabetisk etter studienavn (evt. forfatters etternavn).

Studiene ble sortert og kodet i referansesystemet EndNote, før referansene ble overført til tabeller i Word.

¹ Ved allogen stamcelletransplantasjon blir stamcellene hentet fra en annen person

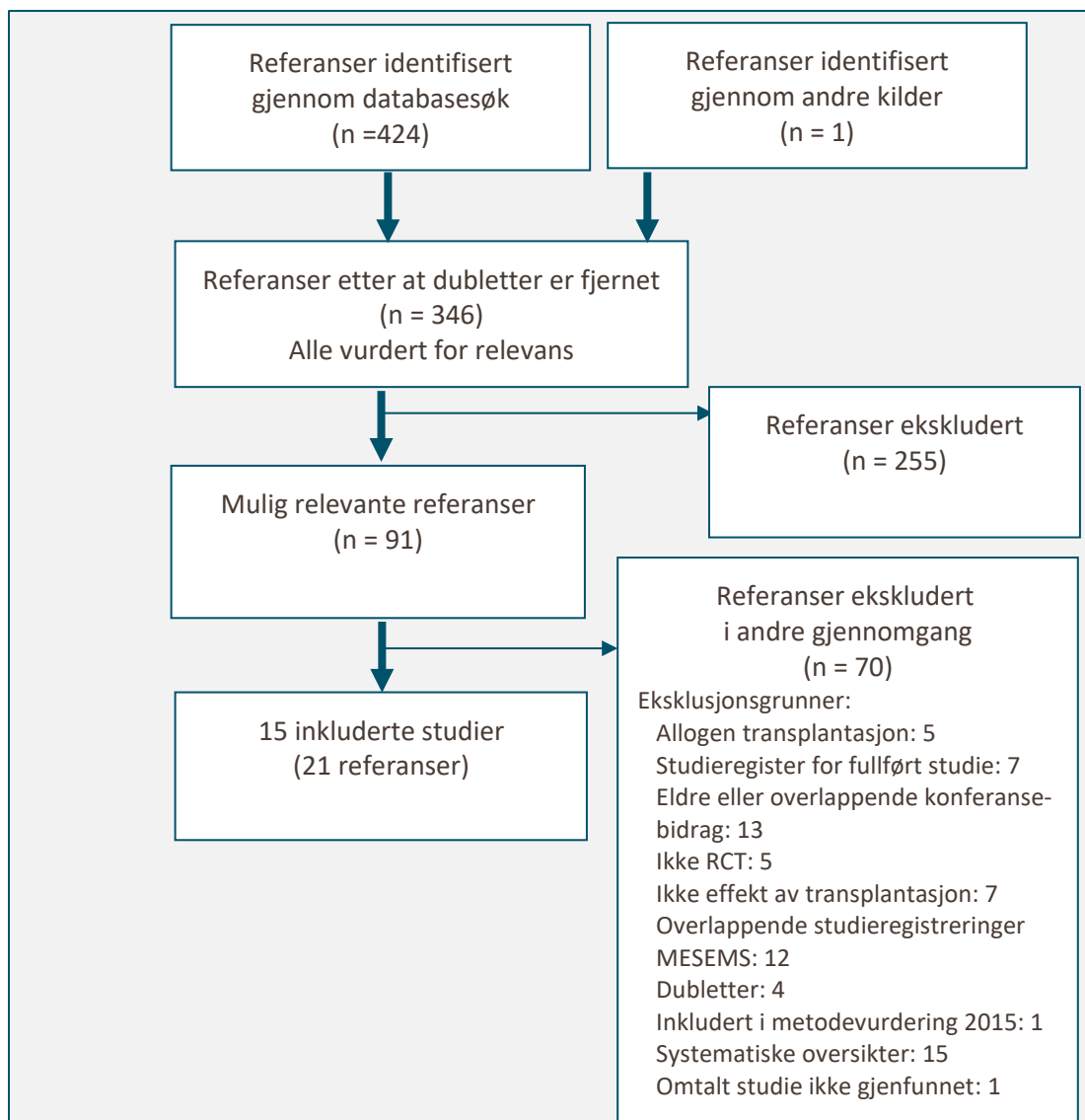
Resultater

Resultater av litteratursøket og utvelgelse av studier

Databasesøket ga 424 treff (figur 1). Ved gjennomgang av systematiske oversikter (vedlegg 2), fant vi en mulig relevant studie som ikke var kommet med i søket vårt.

Etter fjerning av dubletter satt vi igjen med 346 referanser som vi vurderte for relevans. Ved første gjennomgang ekskluderte vi 255 referanser som ikke oppfylte inklusjonskriteriene våre. Ved andre gjennomgang ekskluderte vi ytterligere 70 referanser.

Vi inkluderte 15 studier fordelt på 21 referanser i form av tidsskriftsartikler, konferansebidrag og studieregistreringer.



Figur 1: Flytdiagram over utvelgelse av studier

Antall studier versus antall publikasjoner

Formålet med denne kartleggingen har vært å gi en oversikt over forskningsaktiviteten på temaet, altså en oversikt over nyere pågående studier og ferdigstilte studier. Studiene beskrives ofte i flere ulike publikasjoner: studieregistrering eller studieprotokoll, foreløpige resultater eller slutt- og oppfølgingsresultater presentert på konferanser eller i tidsskriftsartikler. Dette varierer mellom studiene.

I søket vårt fant vi flere slike publikasjoner som pekte mot samme studie. Mange av disse var konferansebidrag som presenterte metoder uten resultater. Vi har ikke prøvd å gi en fullstendig oversikt over *alle publikasjoner* knyttet til hver studie. Ved avsluttede studier inkluderte vi den nyeste publikasjonen med resultater, hvis vi fant en slik. Der- som vi ikke fant det, inkluderte vi konferansebidrag med resultater eller informasjon om hvorvidt resultatene var rapportert i studieregistreringen. For pågående studier inkluderte vi studieregistreringen samt eventuelle publikasjoner med foreløpige resul- tater. Fokuset har altså vært å identifisere selve *studien* og vise til studieregistrering og resultater der det har vært tilgjengelig.

Presentasjon av de inkluderte studiene

Vi presenterer de 15 inkluderte studiene i tabeller, sortert alfabetisk etter studienavn. Studier uten studienavn er omtalt med forfatter eller studieleders etternavn. Under studienavnet følger studiens ID-nummer med lenke til studieregistrering i Clinical-Trials.gov (NCT-nummer), EU Clinical Trials Register (EudraCT-nummer) eller andre studieregistre. Mange studier har flere ID-numre.

For hver studie følger referanser til publikasjon eller studieregistrering, samt lenke til sammendrag og eventuelt fulltekst (der hvor det er tilgjengelig).

For fullførte studier siterer vi utdrag av forfatternes konklusjon slik den står skrevet i publikasjonenes sammendrag.

Hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT)

Fullførte randomiserte kontrollerte studier

Metodevurderingen som ble publisert av Nasjonal kunnskapssenter for helsetjenesten i 2015 inkluderte en randomisert kontrollert studie ved navn ASTIMS (EudraCT No. 2007-000064-24). Det var den eneste RCT-en med resultater som forelå i 2015 (1;13). I oppdateringssøket vårt fant vi én ny fullført studie, MIST, avsluttet i 2019. Se nærmere beskrivelse av studien i tabell 1.

Tabell 1: Fullførte randomiserte studier på HSCT

Studienavn ID-nummer	Referanser	Type MS
MIST NCT00273364 (NCT03133403, EudraCT 2010-023560-40/SE)	Tidsskriftsartikkel: Burt RK, Balabanov R, Burman J, Sharrack B, Snowden JA, Oliveira MC, et al. Effect of nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation vs continued disease-modifying therapy on disease progression in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomized clinical trial. JAMA 2019;321(2):165-74. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6439765/ Beskrivelse av studien: Multisenterstudie utført i USA, Sverige, Storbritannia og Brasil og fullført august 2019. Studien undersøkte effekten av non-myeloablative² hematopoietisk stamcelletransplantasjon hos personer med attakkepreget MS. 110 personer ble tilfeldig fordelt til enten hematopoietisk stamcelletransplantasjon eller sykdomsmodifiserende behandling ("DMT [disease modifying therapy] of higher efficacy or a different class than DMT taken during the previous year"). Alemtuzumab og ocrelizumab var ikke behandlingsalternativer i denne studien. Pasientene ble primært målt på "time to disease progression". Kun 23 av pasientene var ved publisering fulgt opp de planlagte fem år. Forfatterens konklusjon: "[...] HSCT, compared with DMT, resulted in prolonged	RRMS

² Myeloablative kondisjonering: benmargsutryddende kondisjonering. Non-myeloablative kondisjonering: ikke-benmargsutryddende kondisjonering (1).

	time to disease progression. Further research is needed to replicate these findings and to assess long-term outcomes and safety.” (14, s. 165). Noen av studiens svakheter er, i følge forfatterne, et lavt antall inkluderte pasienter, manglende langtidsoppfølging og eksklusjon av alemtuzumab og ocrelizumab.	
--	--	--

Pågående randomiserte kontrollerte studier

Vi fant fire pågående studier. Alle studiene undersøker effekten av HSCT, sammenlignet med beste tilgjengelige behandling (bl.a. alemtuzumab og/eller ocrelizumab), hos personer med attackpreget MS (RRMS). En av studiene, BEAT-MS inkluderer også personer med sekundær progressiv MS (SPMS). Studien RAM-MS er norsk og ledes fra Helse Bergen.

Ved gjennomgang av systematiske oversikter, fant vi i tillegg informasjon om en planlagt italiensk randomisert kontrollert studie ved navn NET-MS. Planene for studien er beskrevet i et «position paper» fra 2012 (15). Vi har imidlertid ikke klart å finne mer informasjon om status for dette arbeidet.

Tabell 2: Pågående randomiserte studier på HSCT

	Studienavn (el. forf.) ID-nummer	Referanser	Type MS
1	BEAT-MS NCT04047628	Studieregistrering: A multicenter randomized controlled trial of best available therapy versus autologous hematopoietic stem cell transplant for treatment-resistant relapsing multiple sclerosis (ITN077AI) https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04047628 Kommentar: Forventet ferdigstilt i 2029	Highly active relapsing MS (RRMS, SPMS)
2	COAST EudraCT 2016-001166-29	Studieregistrering: A randomised controlled trial to compare ocrelizumab or alemtuzumab with autologous hematopoietic stem cell transplantation (aHSCT) in high inflammatory multiple sclerosis (COAST).	RRMS

		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-001166-29/DE Kommentar: Første pasient innrullert i mars 2020. Studien løper til siste innrullerte pasient (nr. 50) er fulgt opp i 24 måneder.	
3	RAM-MS NCT03477500 EudraCT 2017-001362-25	Studieregistrering: Randomized autologous hematopoietic stem cell transplantation versus alemtuzumab for patients with relapsing remitting multiple sclerosis https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03477500 Kommentar: Forventet ferdigstilt i 2024	RRMS
4	StarMS ISRCTN88667898 EudraCT 2019-001549-42	Studieregistrering: A multicentre, randomised controlled trial to evaluate the efficacy of autologous haematopoietic stem cell transplantation versus alemtuzumab or ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis https://www.isrctn.com/ISRCTN88667898 Kommentar: Forventet ferdigstilt i 2025	RRMS

Mesenkymal stamcelletransplantasjon (MSCT)

Fullførte randomiserte kontrollerte studier

Vi fant syv studier på MSCT med status "completed" i studieregisteret. Fire av studiene har publisert resultater i tidsskriftsartikler, en studie har konferansebidrag med resultater, og to studier har ingen rapporterte resultater.

Studiene sammenlignet MSCT med placebo, og fem av dem var cross-over-studier³. Studiene inkluderte pasienter med ulike typer av MS (se fjerde kolonne i tabellen). Forfatterens konklusjoner (hentet fra studienes sammendrag) siteres der publikasjon er tilgjengelig.

Tabell 3: Fullførte randomiserte studier på MSCT

	Studienavn (el. forf.) ID-nummer	Referanser	Type MS
1	Actimus NCT01815632 ISRCTN27232902	Studien er registrert med status «estimated completion date 2019». Vi har ikke funnet noen publikasjon og det foreligger ikke resultater i studieregisteret. Studieregistrering: Assessment of Bone Marrow-derived Cellular Therapy in Progressive Multiple Sclerosis (ACTiMuS). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01815632 Tidsskriftsartikkel med studieprotokoll: Rice CM, Marks DI, Ben-Shlomo Y, Evangelou N, Morgan PS, Metcalfe C, et al. Assessment of bone marrow-derived Cellular Therapy in progressive Multiple Sclerosis (ACTiMuS): study protocol for a randomised controlled trial. Trials 2015;16:463.	Progressiv MS (SPMS, PPMS)

³ En type klinisk forsøk som sammenlikner to eller flere tiltak hvor deltakerne når de er ferdig med én type behandling, bytter til en annen behandling (1).

		https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26467901/	
2	EMMES NCT02495766 EudraCT 2012-000734-19	Studien er registrert med status «completed 2018». Vi har ikke funnet noen publikasjon og det foreligger ikke resultater i studieregisteret. Studieregistrering: Autologous mesenchymal stromal cells for multiple sclerosis. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02495766	RRMS, SPMS
3	Fernandez (forfatter) NCT01056471 EudraCT 2008-004015-35	Tidsskriftsartikkel: Fernández O, Izquierdo G, Fernández V, Leyva L, Reyes V, Guerrero M, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cells (AdMSC) for the treatment of secondary-progressive multiple sclerosis: a triple blinded, placebo controlled, randomized phase I/II safety and feasibility study. PloS one 2018;13(5):e0195891. https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0195891 Forfatternes konklusjon: "Infusion of autologous AdMSCs is safe and feasible in patients with SPMS. Larger studies and probably treatment at earlier phases would be needed to investigate the potential therapeutic benefit of this technique." (16, s. 2)	SPMS
4	Llufriu (forfatter) NCT01228266 EudraCT 2009-016442-74	Tidsskriftsartikkel: Llufriu S, Sepúlveda M, Blanco Y, Marín P, Moreno B, Berenguer J, et al. Randomized placebo-controlled phase II trial of autologous mesenchymal stem cells in multiple sclerosis. PloS one 2014;9(12):e113936. https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0113936 Forfatternes konklusjon: "Bone-marrow-MSCs are safe and may reduce inflammatory MRI parameters supporting their immunomodulatory properties." (17, s. 2)	RRMS

5	MESEMS EudraCT 2010-024081-21	Multisenterstudie utført i forskjellige land. Alle lands studieregistreringer vises lenger nede. Studieregistrering med resultater: A 12-month, multicenter, open label, randomized, controlled study to evaluate the efficacy, tolerability and safety of early introduction of everolimus, reduced CNI, and early steroid elimination compared to standard CNI, mycophenolate mofetil and steroid regimen in pediatric renal transplant recipients with a 24-month additional safety follow-up https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-024381-21/results Konferansebidrag med resultater: Uccelli A, Laroni A, Brundin L, Clanet M, Fernandez O, Nabavi SM, et al. MEsenchymal StEm cells for Multiple Sclerosis (MESEMS) study: results from a multi-center, randomized, double blind, cross-over phase 2 clinical trial with autologous Mesenchymal Stem Cells (MSC) for the therapy of multiple sclerosis. Eur J Neurol 2020;27:27. https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02160820/full Forfatternes konklusjon: "Treatment with MSC is safe but did not decrease the number of CEL [contrast-enhancing lesions] at 24 weeks compared to placebo. Analysis of secondary and exploratory outcomes is ongoing to reveal whether MSC are effective on other MRI and/or clinical parameters in MS, as well as on any defined metrics suggesting repair." (18, s. 27) Konferansebidrag: Uccelli A, Laroni A, Brundin L, Clanet M, Fernandez O, Massood Nabavi S, et al. MEsenchymal StEm cells for Multiple Sclerosis (MESEMS): a multi-center, randomized, double blind, cross-over phase 2 clinical trial with autologous mesenchymal stem cells (MSC). Multiple Scler J 2019;25:759-60. https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02095965/full Tidsskriftsartikkel med studieprotokoll: Uccelli A, Laroni A, Brundin L, Clanet M, Fernandez O, Nabavi SM, et al. MEsenchymal StEm cells for Multiple Sclerosis (MESEMS): a randomized, double blind, cross-over phase I/II clinical trial with autologous mesenchymal stem cells for the therapy of multiple sclerosis. Trials 2019;20(1). https://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13063-019-3346-z	RRMS, SPMS, PPMS
---	--	---	-----------------------------

		Lenker til studieregistreringer fra alle involverte land/sentre. Oversikten er hentet fra MESEMS studieprotokoll: Andalusia: NCT01745783 Badalona: NCT02035514 (CELLTRiMS) Canada: NCT02239393 (MESCAMS) Copenhagen: EudraCT 2012-000518-13 (COMSCIMS) Italy: NCT01854957, EudraCT 2011-001295-19 Salzburg: EudraCT 2015-000137-78 Stockholm: NCT01730547 Toulouse: NCT02403947 London: NCT01606215, EudraCT 2012-002357-35 (STREAMS) Konferansebidrag med resultater fra STREAMS (London): Ali R, Cencioni MT, Nicholas R, Dazzi F, Muraro P. Immunological change after MSC infusion in MS patients-results from a Phase 2 trial of autologous mesenchymal cell therapy in MS (STREAMS). Multiple Scler J 2019;25:297-8. https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02094858/full	
6	Nabavi (forfatter) NCT01377870	Konferansebidrag med resultater: Nabavi SM. Intravenous transplantation of autologous bone marrow derived mesenchymal stromal cell (BM-MSCs) in patients with multiple sclerosis, a phase I/II, double blinded, randomized, cross clinical trial. Multiple Scler J 2019;25:801. https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02095604/full Forfatternes konklusjon: “ [...] intravenous transplantation of BM-MSCs is safe, feasible in MS patients and might have some beneficial effects in some biomarkers, however their clinical efficacy at least as intravenous single injection or as single core therapy should be clear in the future studies.” (19, s. 801) Konferansebidrag, studieprotokoll: Nabavi SM, Aghdami N, Arab L, Hamzeloo A. Safety and efficacy of intravenous injection of autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cell in patients with multiple sclerosis: a double blind randomized semi-crossover clinical trial: preliminary report 1-safety issues. J Neurol 2013;260:S130-S1. https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01024176/full	RRMS, SPMS with relapses or PPMS with inflammatory characters

7	Petrou (forfatter) NCT02166021	Tidsskriftsartikkel: Petrou P, Kassis I, Levin N, Paul F, Backner Y, Benoliel T, et al. Beneficial effects of autologous mesenchymal stem cell transplantation in active progressive multiple sclerosis. Brain 2020;143(12):3574-88. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33253391/ Forfatternes konklusjon: "Treatment with MSCs was well-tolerated in progressive multiple sclerosis and induced short-term beneficial effects regarding the primary end points, especially in the patients with active disease. The intrathecal administration was more efficacious than the intravenous in several parameters of the disease. A phase III trial is warranted to confirm these findings." (20, s. 3574)	Progressiv MS, (PPMS, SPMS)

Pågående randomiserte kontrollerte studier

Vi fant tre pågående studier på MSCT, alle med cross-over-design. I den første studien mottar en gruppe immunmodulerende behandling (fingolimod), og en gruppe mottar fingolimod og MSCT. De to siste studiene sammenligner MSCT med placebo.

Tabell 4: Pågående randomiserte studier på MSCT

	Studienavn (el. forf.) ID-nummer	Referanser	Type MS
1	Bonan (forfatter) IRCT20191004044975N1	Studieregistrering: Evaluation of safety and efficacy of intravenous and interatechal injection of autologous bone marrow-driven mesenchymal stem cells in RRMS patients under fingolimod therapy: randomized clinical trial with control group, Phase 2 and 3. https://en.irct.ir/trial/44197 Kommentar: Rekruttering av pasienter avsluttes i oktober 2021	RRMS

2	Sadiq (forfatter) NCT03355365 TISCHMS-MSCNP-002	Studieregistrering: Intrathecal Administration of Autologous Mesenchymal Stem Cell-derived Neural Progenitors (MSC-NP) in Progressive Multiple Sclerosis. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03355365 Kommentar: Planlagt ferdigstilt 2023	PPMS, SPMS
3	SMART-MS NCT04749667	Studieregistrering: Study of mesenchymal autologous stem cells as regenerative treatment for multiple sclerosis. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04749667 Kommentar: Planlagt ferdigstilt 2025	PPMS, SPMS

Diskusjon

Studie på hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT)

Vi fant en fullført og fire pågående studier om effekten av hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT). Den fullførte studien viste lenger tid til sykdomsprogresjon ved behandling med HSCT, men studien hadde ifølge forfatterne flere svakheter slik som manglende langtidsoppfølging, få studiedeltagere og manglende sammenligning med det som i dag anses som best tilgjengelig behandling (alemtuzumab og ocrelizumab).

De pågående studiene er forventet ferdigstilt i perioden 2024-2029, og ingen av dem har registrert foreløpige resultater.

Studier på mesenkymal stamcelletransplantasjon (MSCT)

Arbeidet med denne rapporten startet som en oppdatering av søket som ble utført i metodevurderingen fra 2015. I 2015 inkluderte forfatterne bare studier på *hematopoietisk* stamcelletransplantasjon. Underveis i utvelgelsen av studier fant vi imidlertid mange studier om *mesenkymal* stamcelletransplantasjon, og bestemte oss for å inkludere disse. Vi endret også søket til å inkludere søkeord for MSC. Vi minner imidlertid om at vi kun viser til studier som er publisert eller registrert f.o.m. 2014, og at denne kartleggingen derfor ikke gir et fullstendig bilde av forskningen på MSCT.

Vi fant syv fullførte og tre pågående studier på MSCT. To av de fullførte studiene har vi ikke funnet noen publikasjoner eller resultater fra. Alle de fem publiserte studiene, bortsett fra MESEMS, konkluderer med at behandlingen kan ha effekt sammenlignet med kontrollbehandlingen. Vi minner om at studiene hadde forskjellige studiedesign og utfallsmål, og vi har ikke foretatt noen vurdering av metodisk kvalitet, risiko for skjevhet eller kvalitet på dokumentasjonen. De fleste forfatterne peker i konklusjonen på at det er behov for videre forskning.

De pågående studiene på MSCT er planlagt ferdigstilt mellom 2021 og 2025, og ingen har registrert foreløpige resultater.

Utfordring med utvelgelse og sortering

Vi har prøvd å gruppere publikasjoner og studieregistreringer etter studienavn og/eller ID-nummer. Dette har imidlertid vært utfordrende, fordi flere av studieregistreringene, med unike ID-nummer, viser til samme studienavn. Dette skyldes blant annet at noen studier er store multisenterstudier med ulike delstudier i ulike land (eksempelvis MESEMS). Vi ser også at en studie ofte har flere ulike ID-nummer. Alt dette gjør at det er vanskelig å få et korrekt bilde av det reelle antall studier.

Vi kan også ha gått glipp av eller feilsortert relevante publikasjoner. Mange konferansebidrag og tidsskriftsartikler henviser ikke til studienavn eller ID-nummer, og det er ikke alltid samsvar mellom studienavn oppgitt i ferdig publikasjon og studieregistrering. Dessuten har flere av studiene to forskjellige titler, «scientific title» og «public title», hvilket gjør at to referanser som ser forskjellige ut i virkeligheten viser til samme studie.

Studier ble sortert i kategorien «fullførte» dersom de i studieregistreringen hadde status «completed». Vi har ikke undersøkt nærmere om studiene faktisk er fullførte, og hva «completed» innebærer i praksis. Studien Actimus (tab. 3), rapporterer «estimated completion date» i 2019, og det kan diskuteres om denne studien er fullført eller ikke. Studien EMMES (tab. 3) er også registrert som «completed», men vi har ikke funnet noen publiserte resultater.

Systematisk litteratursøk

Styrken ved denne kartleggingen er at vi har gjort et grundig systematisk litteratursøk som har blitt gjennomgått av to personer uavhengig av hverandre. Søket er dokumentert og kan etterprøves og oppdateres.

Konklusjon

Formålet med denne kartleggingen er å gi en oversikt over hva som finnes av pågående og ferdigstilte randomiserte kontrollerte studier om effekten av autolog stamcelletransplantasjon ved ulike typer multippel sklerose.

Vi har funnet en publisert studie på hematopoietisk stamcelletransplantasjon (MIST), og fem publiserte studier på mesenkymal stamcelletransplantasjon. Studiene har ulike utfallsmål og studiedesign, og de fleste rapporterer om positive effekter ved behandlingen. Vi har imidlertid ikke kvalitetsvurdert studiene og vet derfor ikke om vi kan stole på resultatene. Studieforfatterne rapporterer selv om flere metodiske begrensinger og at det er behov for videre forskning på området.

Det er flere pågående studier på gang, og vi kan forvente resultater fra disse innen 2030.

Referanser

1. Giske L, Lauvrak V, Stoinska-Schneider A, Frønsdal K, Kvamme MK, Ormstad S, et al. Autolog hematopoietisk stamcelletransplantasjon ved multippel sklerose. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2015. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/publ/2015/autolog-hematopoietisk-stamcelletransplantasjon-ved-multippel-sklerose/>
2. Multippel sklerose (MS). Helsenorge.no [oppdatert 11. sept. 2020; lest 30. jun. 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsenorge.no/sykdom/hjerne-og-nerver/multippel-sklerose-ms/>
3. Nasjonal faglig retningslinje. Multippel sklerose. Kap. 1.1. Klinisk forløp og presentasjon av multippel sklerose. Helsedirektoratet [oppdatert 30. mai 2017; lest 29. jun. 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/multippel-sklerose/diagnostisk-utredning-av-multippel-sklerose-ms/klinisk-forlop-og-presentasjon-av-multippel-sklerose#klinisk-forlop-og-presentasjon-av-multippel-sklerose>
4. Faiz KW, Gjerstad L. MS (multippel sklerose). Store medisinske leksikon [oppdatert 29. mai 2018; lest 20. jun. 2021]. Tilgjengelig fra: [https://sml.snl.no/MS -
multippel sklerose](https://sml.snl.no/MS-_multippel_sklerose)
5. Stamcelletransplantasjon: Norsk Helseinformatikk [oppdatert 27. aug. 2018; lest 30. jun. 2021]. Tilgjengelig fra: <https://nhi.no/sykdommer/blod/beinmargssykdommer/stamcelletransplantasjon/>
6. Ruud M. Hvordan forskes det på stamceller? Teknisk ukeblad. 1. jan. 2019 2019. Tilgjengelig fra: <https://www.tu.no/artikler/hvordan-forskes-det-pa-stamceller-br/454354>
7. Protokoll: Beslutningsforum for nye metoder 14. mars 2016. Nye metoder [lest 30. jun. 2021]. Tilgjengelig fra: <https://nyemetoder.no/nyheter/mote-i-beslutningsforum-for-nye-metoder-14-mars-2016>
8. RAM-MS. Helse Bergen. Haukeland universitetssjukehus [oppdatert 25. mar. 2021; lest 30. jun. 2021]. Tilgjengelig fra: <https://helse-bergen.no/ram-ms>
9. Nasjonal kunnskapssenter for helsetjenesten. Vedlegg 3: Ordliste med forklaringer [lest 30. jun. 2021]. Tilgjengelig fra:

<https://www.helsebiblioteket.no/kunnskapsbasert-praksis/sporsmalsformulering/attachment/249317?ts=1552af4e162> (PDF)

10. Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). Cochrane Collaboration [lest 30. jun. 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.cochranelibrary.com/central/about-central>
11. EndNote. Clarivate Analytics. Tilgjengelig fra: <https://endnote.com/>
12. Rayyan. Intelligent systematic review. Rayyan Systems Inc. Tilgjengelig fra: <https://www.rayyan.ai/>
13. Mancardi GL, Sormani MP, Gualandi F, Saiz A, Carreras E, Merelli E, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: a phase II trial. *Neurology* 2015;84(10):981-8.
14. Burt RK, Balabanov R, Burman J, Sharrack B, Snowden JA, Oliveira MC, et al. Effect of nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation vs continued disease-modifying therapy on disease progression in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2019;321(2):165-74.
15. Saccardi R, Freedman MS, Sormani MP, Atkins H, Farge D, Griffith LM, et al. A prospective, randomized, controlled trial of autologous haematopoietic stem cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: a position paper. *Multiple sclerosis* 2012;18(6):825-34.
16. Fernández O, Izquierdo G, Fernández V, Leyva L, Reyes V, Guerrero M, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cells (AdMSC) for the treatment of secondary-progressive multiple sclerosis: a triple blinded, placebo controlled, randomized phase I/II safety and feasibility study. *PloS one* 2018;13(5):e0195891.
17. Llufríu S, Sepúlveda M, Blanco Y, Marín P, Moreno B, Berenguer J, et al. Randomized placebo-controlled phase II trial of autologous mesenchymal stem cells in multiple sclerosis. *PloS one* 2014;9(12):e113936.
18. Nabavi SM. Intravenous transplantation of autologous bone marrow derived mesenchymal stromal cell (BM-MSCs) in patients with multiple sclerosis, a phase I/II, double blinded, randomized, cross clinical trial. *Multiple sclerosis journal* 2019;25:801.
19. Uccelli A, Laroni A, Brundin L, Clanet M, Fernandez O, Nabavi SM, et al. MEsenchymal StEm cells for Multiple Sclerosis (MESEMS) study: results from a multi-center, randomized, double blind, cross-over phase 2 clinical trial with autologous Mesenchymal Stem Cells (MSC) for the therapy of multiple sclerosis. *European journal of neurology* 2020;27:27.
20. Petrou P, Kassis I, Levin N, Paul F, Backner Y, Benoliel T, et al. Beneficial effects of autologous mesenchymal stem cell transplantation in active progressive multiple sclerosis. *Brain* 2020;143(12):3574-88.

Vedlegg 1: Søkestrategi

Søk etter primærstudier (RCT)

Søketreff totalt: 424

Søketreff uten dubletter: 345

Cochrane Trials (CENTRAL)

Dato: 11.06.2021

Søketreff: 230

Søket avgrenset til publikasjonsår 2014 eller senere.

- #1 MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] explode all trees
- #2 (((multiple or disseminated) next sclerosis) or (sclerosis next multiplex) or "MS" or SPMS or PPMS or RRMS):ti,ab,kw
- #3 #1 or #2
- #4 MeSH descriptor: [Stem Cell Transplantation] this term only
- #5 MeSH descriptor: [Hematopoietic Stem Cell Transplantation] explode all trees
- #6 MeSH descriptor: [Transplantation, Autologous] this term only
- #7 ((stem next cell*)):ti,ab,kw
- #8 (bone next marrow near/2 transplant*):ti,ab,kw
- #9 (autotransplant* or ((auto or autologous) next transplant*) or autograft* or (bone next marrow next graft*) or HSCT or ASCT or AHSCT or SCT or HCT or HSC or BMT):ti,ab,kw
- #10 #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9
- #11 #3 and #10 with Cochrane Library publication date Between Jan 2014 and Jul 2021

Søket endret 22.06.2021

20 nye referanser, ingen relevante

Lagt til søkeord for MSC

#12 MeSH Descriptor: Mesenchymal Stem Cell Transplantation

#13 (MSC or MSCT):ti,ab,kw

#14 #10 or #12 or #13

#15 #3 and #14

#16 #15 not #11

ClinicalTrials.gov

Dato: 11.06.2021

Søketreff: 55

Søk 1

Advanced search:

Condition or disease: multiple sclerosis

Study type: Interventional studies (clinical trials)

Intervention/treatment: stem cell

Søk 2

Simple search

Condition or disease: multiple sclerosis

Study type: Interventional studies (clinical trials)

Other terms: stem cell transplantation

International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)

Dato: 2. juli 2021

Søketreff: 34

Søk 1 - Advanced search

In the condition: multiple sclerosis

AND

In the intervention: stem cell transplantation

Recruitment status is ALL

Søk 2 - Simple search

multiple sclerosis and stem cell transplantation

Søk etter systematiske oversikter og metodevurderinger

INAHTA

Dato: 02.06.2021

Antall treff: 6

("Multiple Sclerosis"[mhe] OR ("multiple sclerosis" OR "disseminated sclerosis" OR "sclerosis multiplex" OR SPMS OR PPMS OR RRMS OR MS)[Title] OR ("multiple sclerosis" OR "disseminated sclerosis" OR "sclerosis multiplex" OR SPMS OR PPMS OR RRMS OR MS)[abs]) AND ("Stem Cell Transplantation"[mh] OR "Hematopoietic Stem Cell Transplantation"[mh] OR "Transplantation, Autologous"[mh] OR ("stem cell transplant" OR "stem cell transplants" OR "stem cell transplantation" OR "stem cell transplantations" OR "stem cell therapy" OR "stem cell therapies" OR hematopoietic OR haematopoietic OR autologous OR autotransplant* OR "auto transplant" OR "auto transplants" OR "auto transplantation" OR "auto transplantations" OR autograft* OR "bone marrow" OR HSCT OR ASCT OR AHSCT OR SCT OR HCT OR HSC OR BMT)[Title] OR ("stem cell transplant" OR "stem cell transplants" OR "stem cell transplantation" OR "stem cell transplantations" OR "stem cell therapy" OR "stem cell therapies" OR hematopoietic OR haematopoietic OR autologous OR autotransplant* OR "auto transplant" OR "auto transplants" OR "auto transplantation" OR "auto transplantations" OR autograft* OR "bone marrow" OR HSCT OR ASCT OR AHSCT OR SCT OR HCT OR HSC OR BMT)[abs]) FROM 2014 TO 2021

Epistemonikos

Dato: 02.06.2021

Antall treff: 74 systematic reviews, 4 structured summaries, 1 broad syntheses

Title OR Abstract: "multiple sclerosis" OR "disseminated sclerosis" OR "sclerosis multiplex" OR "MS" OR "SPMS" OR "PPMS" OR "RRMS"

AND

Title OR Abstract: "stem cell transplant" OR "stem cell transplants" OR "stem cell transplantation" OR "stem cell transplantations" OR "stem cell therapy" OR "stem cell therapies" OR hematopoietic OR haematopoietic OR autologous OR autotransplant* OR "auto transplant" OR "auto transplants" OR "auto transplantation" OR "auto transplantations" OR autograft* OR "bone marrow" OR HSCT OR ASCT OR AHSCT OR SCT OR HCT OR HSC OR BMT

Publication year from 2014 til 2021

Vedlegg 2: Systematiske oversikter

1. Ramalingam S, Shah A. Stem cell therapy as a treatment for autoimmune disease—Updates in lupus, scleroderma, and multiple sclerosis. *Curr Allergy Rep* 2021;21(3).
2. Allanach JR, Farrell JW, Mésidor M, Karimi-Abdolrezaee S. Current status of neuroprotective and neuroregenerative strategies in multiple sclerosis: A systematic review. *Mult Scler J* 2021;13524585211008760.
3. Zhang P, Liu B. Effect of autologous hematopoietic stem cell transplantation on multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder: a PRISMA-compliant meta-analysis. *Bone Marrow Transplant* 2020;55(10):1928-34.
4. Mariottini A, De Matteis E, Muraro PA. Haematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis: Current Status. *BioDrugs* 2020;34(3):307-25.
5. Li H, Hu F, Zhang Y, Li K. Comparative efficacy and acceptability of disease-modifying therapies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and network meta-analysis. *J Neurol* 2020;267(12):3489-98.
6. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for previously treated, relapsing-remitting multiple sclerosis. *Health Technology Wales* 2020. <https://www.healthtechnology.wales/reports-guidance/autologous-haematopoietic-stem-cell-transplantation/>
7. Burt RK, Tappenden P, Han X, Quigley K, Arnautovic I, Sharrack B, et al. Health economics and patient outcomes of hematopoietic stem cell transplantation versus disease-modifying therapies for relapsing remitting multiple sclerosis in the United States of America. *Mult Scler Relat Disord* 2020;45:102404.
8. Zhou Y, Zhang X, Xue H, Liu L, Zhu J, Jin T. Autologous mesenchymal stem cell transplantation in multiple sclerosis: A meta-analysis. *Stem Cells Int* 2019;2019:8536785.
9. Oliveira AG, Gonçalves M, Ferreira H, N MN. Growing evidence supporting the use of mesenchymal stem cell therapies in multiple sclerosis: A systematic review. *Mult Scler Relat Disord* 2019;38:101860.
10. Ge F, Lin H, Li Z, Chang T. Efficacy and safety of autologous hematopoietic stem-cell transplantation in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci* 2019;40(3):479-87.

11. Cohen JA, Baldassari LE, Atkins HL, Bowen JD, Bredeson C, Carpenter PA, et al. Autologous hematopoietic cell transplantation for treatment-refractory relapsing multiple sclerosis: Position statement from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25(5):845-54.
12. Sormani MP, Muraro PA, Schiavetti I, Signori A, Laroni A, Saccardi R, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: A meta-analysis. *Neurol* 2017;88(22):2115-22.
13. Filippini G, Del Giovane C, Clerico M, Beiki O, Mattoscio M, Piazza F, et al. Treatment with disease-modifying drugs for people with a first clinical attack suggestive of multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;4:CD012200.
14. Li C, Feng J, Chen S, He Y. Efficacy of hematopoietic stem cell for multiple sclerosis, an evidence based meta-analysis. *Cell Mol Biol* 2016;62(4):48-52.
15. Stellmann JP, Stürner KH, Ufer F, Havemeister S, Pöttgen J, Ayuk Ayuketang F, et al. [Stem cell transplantation for multiple sclerosis : Hamburg experiences and state of international research]. *Der Nervenarzt* 2015;86(8):989-96.

Utgitt av Folkehelseinstituttet

September 2021

Postboks 4404 Nydalen

NO-0403 Oslo

Telefon: 21 07 70 00

Rapporten kan lastes ned gratis fra

Folkehelseinstituttets nettsider

www.fhi.no

Saksnr. 162-21 Orienteringsnotat

Til: Bestillerforum

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

Dato: august. 2021

1. Innledning

Formålet med dette notatet er å orientere Bestillerforum status for prisforhandlinger for Spinraza i tråd med beslutningen fra 21. juni 2021 der det står:

Bestillerforum for nye metoder opprettholder beslutningene for ID2020_031 (Bestillerforum 22.03.2021) og for ID2017_001 (Bestillerforum 15.02.2021). Det legges til informasjon fra beslutning i interregionalt fagdirektørmøte 10. juni 2021, pkt 3 i disse to bestillingene: Sakene skal ikke vurderes innenfor ordningen for særskilt små pasientgrupper, med særlig alvorlig tilstand, fordi antallet pasienter som mottar denne behandlingen er høyere enn grensen for små pasientgrupper som er satt til 50. Bestillerforum for nye metoder ber Sykehusinnkjøp HF, LIS komme tilbake til Bestillerforum i neste møte (august) med en status for prisforhandlingene.

2. Bakgrunn

Det er i ulike forum fattet flere beslutninger som Spinraza til barn og voksne:

Spinraza til voksne (ID 2020_031)

- I interregionalt fagdirektørmøte 15. februar 2021 ble det besluttet at:
 1. Fagdirektørene godkjenner at Sykehusinnkjøp starter forhandlinger om Spinraza® til voksne hvor det arbeides videre med en betalingsmodell
 2. ID2020_031 oppdateres med at: De regionale helseforetakene ber den nasjonale faggruppen om å vurdere kriterier for bruk av Spinraza® til voksne og ev. vilkår som kan inngå i en prisavtale for Spinraza® til voksne.

Spinraza til barn (ID2017_001).

- I Bestillerforum februar 2021 ble det gitt følgende oppdrag: Bestillerforum RHF ber Statens legemiddelverk om å etterspørre ny dokumentasjon og ta kontakt med den nasjonale faggruppen for å få en belysning av konsekvensene av de foreslåtte kriteriene for antall nye pasienter. Sykehusinnkjøp HF, LIS tar kontakt med firma vedrørende nye forhandlinger. Saken sendes deretter til de interregionale fagdirektørene for videre behandling.
- I marsmøtet i Bestillerforum 2021 ble det fattet følgende beslutning: Bestillerforum for Nye metoder ber firma komme tilbake med en vesentlig redusert pris, slik at det er mulig å oppfylle prioriteringskriteriene. Dette er en forutsetning for at arbeidet med metodevurderingen (ID 2020_031) kan starte og for at arbeidet med avtale samt eventuelle vilkår for bruk kan fortsette

Sykehusinnkjøp HF – www.sykehusinnkjop.no

Postboks 40
9811 Vadsø

Besøksadresse:
Hermetikken
Tollbugata 7
9800 Vadsø

Telefon: 78 95 07 00
e-post: post@sykehusinnkjop.no

Org nr: MVA 916 879 067 NO



3. Problemstillinger

Sykehusinnkjøp har gjennomført møte med Biogen for å diskutere beslutningen i Bestillerforum fra juni og hvilken betydning den har for tidligere beslutninger, samt veien videre.

I møtet med Biogen ble det bekreftet at beslutningen i Bestillerforum innebærer at det ikke lenger er ønskelig med en resultatbasert avtale, jf. beslutningen fra februar 2021.



Det ble diskutert hvilke handlingsalternativer som finnes. Ett handlingsalternativ er å vente med nye forhandlinger til gjeldende avtale for barn skal reforhandles. Denne avtalen utløper februar 2022. Når avtalen skal reforhandles vil det ikke være innenfor av ordningen for særskilt små pasientgrupper, med særlig alvorlig tilstand. Betalingsvilligheten vil derfor være lavere enn dagens nivå. Dersom prisnivået ikke reduseres tilstrekkelig, må det vurderes hvilken betydning det vil ha for potensielt nye pasienter. Dette handlingsalternativet innebærer at saken om voksne vil bli satt på vent.

Handlingsalternativene må ses i lys av nye legemidler til spinal muskelatrofi som er til vurdering i Nye metoder



4. Oppsummering

Sykehusinnkjøp ber Bestillerforum ta saken til orientering.

Saksnummer: 163-21

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder
Dato:	20.08.2021

ID2018_114, ID2019_029 og ID2020_115 Larotrektinib (Vitrakvi) - Behandling av barn under 12 år og for pasienter over 12 år som har lokalavansert eller metastatisk kreft med NTRK-fusjonspositive solide svulster. Innspill fra firma.

Hva saken omhandler i korte trekk

Firma har gitt innspill om at Larotrektinib (Vitrakvi) bør vurderes for barn med aldersgrense opp til 18 år og voksne eldre enn 18 år.

I Nye metoder er det gitt følgende oppdrag:

ID2018_114, 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 behandlingsalternativer. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS. Folkehelseinstituttet har ansvar for å gjøre vurderingen av relevante diagnostiske tester.

(Bestillerforum 26.08.2019, sak 119-19)

ID2020_115: 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.

(Bestillerforum 14.12.2020, sak 233-20)

Firma gir innspill på at hvis man deler den pediatriske befolkningen i mindre undergrupper (tilsvarende 0-12, 12-18 år), blir statistisk signifikans og datagrunnlaget svakere.

Hele innspillet er vedlagt.

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

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

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

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

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

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

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

1.Hvilken metode gjelder innspillet?	
Metodens ID nummer*:	ID2018_114 , ID2019_029 ID2020_115
Metodens tittel:	Larotrektinib (Vitrakvi) - Behandling av barn under 12 år og for pasienter over 12 år som har lokalavansert eller metastatisk kreft med NTRK-fusjonspositive solide svulster.

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Navn	Ambra Fani Access Lead Scandinavia
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Bayer AS
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	ambra.fani@bayer.com +4791903307

3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)
Larotrektinib er en tumor-agnostisk kreftbehandling. Larotrektinib er en svært selektiv tropomyosinreseptorkinase (TRK)-hemmer som gir rask og holdbart resultat for pasienter med TRK-fusjonskreft, en sjelden sykdom innen onkologi. Effekteresultatene viser en gunstig sikkerhetsprofil. TRK fusjonskreft er en sjelden sykdom med hensyn til den lave frekvensen. En av de viktigste faktorene som påvirker epidemiologien er de lave testfrekvensene for nevrotrofisk tropomyosin-

reseptorkinase (NTRK) genfusjoner. Hyppigheten av TRK-fusjonskreft er rapportert å være mindre enn 1% av alle solide tumortyper som gjør at TRK-fusjonskreft er et sjelde sykdomme.

I Norge har larotrektnib fått indikasjon «som monoterapi til behandling av pasienter med solide tumorer med NTRK-fusjonsgen, som har en sykdom som er lokalavansert, metastatisk eller hvor kirurgisk reseksjon sannsynligvis vil føre til alvorlig morbiditet, og som det ikke finnes noen tilfredsstillende behandlingsalternativer for».

Larotrektnib bør vurderes for barn med aldersgrense opp til 18 år og voksne eldre enn 18 år. Hvis man deler den pediatrike befolkningen i mindre undergrupper (tilsvarende 0-12, 12-18 år), blir statistisk signifikans og datagrunnlaget svakere.

- Bayers analyser er basert på de kliniske studiene som ligger til grunn for MT-godkjenning der aldersgrensen er over og under 18 år. Bayer har utfordringer med å levere helseøkonomiske analyser som kan tilpasses Bestillerforums definisjon av aldersgrupper.
- Studiene for larotrektnib pågår og barn inntil 18 år vil fortsette å bli fulgt opp. Data kommer til å bli publisert kontinuerlig i vitenskapelige tidsskrifter og på kongresser. Oppfølgingen blir dermed lettere om man deler populasjonen med en aldersgrense på over og under 18 år.
- Basert på SPC til larotrektnib og entrektnib kan pasienter i alderen 12 og 18 år få begge legemider. Teoretisk er det derfor mulig å sammenligne de to produktene for denne aldersgruppen, men det gir ingen statistisk signifikans på grunn av begrenset datagrunnlag for entrektnib (svært lavt pasientantall). Entrektnib har kun data på 7 barn mellom 12 og 18 år. En reell sammenligning mellom larotrektnib og entrektnib blant barn er fortsatt ikke mulig med hensyn til data. I ePAS5 har larotrektnib 70 barn mellom 0 og 18 år (Juli 2020 cut-off).
- Ved å dele hele populasjonen i barn (<18 år) og voksne (> 18 år), kan vi gi en matchet sammenligning (MAIC) i tråd med SLVs helseøkonomiske retningslinjer. Med en slik aldersinndeling kan Bayer presentere en MAIC hvor effekten av larotrektnib vs entrektnib er sammenlignhet i den voksne populasjonen. Kvaliteten av dokumentasjonspakken vil øke betraktlig.

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:

Monoterapi til behandling av barn under 18 år og for voksne pasienter over 18 år pasienter med solide tumorer med NTRK-fusjonsngen, som har en sykdom som er lokalavansert, metastatisk eller hvor kirurgisk reseksjon sannsynligvis vil føre til alvorlig morbiditet, og som det ikke finnes noen tilfredsstillende behandlingsalternativer for.

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

Beskriv kortfattet:

- Behandlingsalternativer er kemioterapi, best supportive care, kirurgi og entrectinib.
- Entrectinib har ikke refusjon per i dag. Beslutningsforum har nylig konseptgodkjent alternativ prisavtale for Entrectinib for barn og voksne over 12 år. Avtalen vil ikke dekke barn under 12 år.
- Larotrectinib er en svært selektiv hemmer av TRK A / B / C, mens entrectinib er en multikinase-hemmer av ROS1, ALK og TRK A / B / C (Doebele et al, 2018; Menichincheri et al, 2016).

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:

Det seneste datasett ePAS5 (data cut-off juli 2020) viser robuste resultater:

- Total responsrate (ORR) er 72% hos pasienter med TRK-funksjonskreft og median responsvarighet er 34,5 måneder.
- Median Progression Free Survival (PFS) er 33,4 måneder.
- Median total overlevelse (OS) er ikke nådd med median oppfølgingstid 24 måneder.
- Sannsynligheten for å være i live etter 12 måneder er 89%.
- Responser er rask med median tid til respons på 1,8 måneder.
- I noen pediatriske pasienter med TRK-fusjonskreft kan antall amputasjoner og lemlestende kirurgi reduseres.

- De fleste bivirkningene er grad 1 eller 2.

Endepunktene som er aktuelle å måle:

- ORR er andelen pasienter med reduksjon i tumorbelastning komplett respons (CR) og partiell respons (PR) i henhold til RECIST-responskriterier. ORR måles som antall pasienter med RECIST-responsstatus: CR + PR.
- Varighet av respons (DOR) beskriver tid fra dokumentasjon av svulsterrespons til sykdomsprogresjon.
- Antall pasienter med kirurgisk CR - svulsten redusert i den grad at den kunne fjernes kirurgisk og pasienten kunne avbryte behandlingen.
- OS, PFS og livskvalitet (QoL)
- Sikkerhet bør evalueres, inkludert alle uønskede hendelser i grad 3 og 4.

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: Ikke relevant.

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

Har legemiddelet MT for indikasjonen som omfattes av metoden? Ja, larotrektnib fikk MT i Norge 19.09.2019.

10. Andre kommentarer

Både Danmark og Sverige har evaluert larotrektnib i separate helseøkonomiske analyser:

- populasjon over 18 år og
- populasjon under 18 år

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:

Bayer AS har sendt forslag om nasjonal metodevurdering av larotrektnib (Vitrakvi) og skal markedsføre produktet i Norge ved innvilget refusjon. utfordringene med nåværende bestilling har blitt diskutert med SLV.

Saksnummer: 164-21

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder
Dato:	20.08.2021

ID2021_063 Artesunat til behandling av malaria

Hva saken omhandler i korte trekk

Artesunat til behandling av malaria var oppe i Bestillerforum for nye metoder den 31.05.2021 (sak 106-21) hvor beslutningen ble:

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

Nå er det kommet et nytt metodevarsel for samme metode, men med en annen leverandør av virkestoffet.

Det nye metodevarslet er publisert sammen med det tidligere metodevarslet på eksisterende metodeside og med samme id-nr ([ID2021_063](#)).

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Artesunat til behandling av alvorlig malaria

1.1 Oppsummering*

Metoden omfatter en ny MT for et kjent virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) (1). Metoden ble godkjent av US Food and Drug Administration (FDA) i 2020 (2). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (3).

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: P01BE03

 Virkestoffnavn: Artesunat

 Handelsnavn: -

 Legemiddelform: Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

 MT-søker/innehaver: B and O Pharm (1)

1.3 Metodetype

- ☒ Legemiddel
☐ Annet

1.4 Tag (merknad)

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

1.5 Finansieringsansvar

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

1.6 Fagområde

Infeksjonssykdommer

1.7 Bestillingsanbefaling

Metodevurderinger

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

Kommentar:

1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

Kommentar:

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Malaria er en febersykdom som forårsakes av *Plasmodium*-parasitten. Fem ulike arter kan infisere mennesker og av disse er *Plasmodium falciparum*, som også kalles «malign malaria», den mest alvorlige typen fordi den kan forårsake alvorlig sykdom og død. Malaria er en av verdens mest utbredte infeksjoner og finnes endemisk i subtropiske og tropiske områder. Omtrent halvparten av verdens befolkning bor i disse områdene (4).

Parasitten kommer inn i blodbanen gjennom myggstikk og spres videre ved blodsuging fra infiserte personer. Smitten spres ikke direkte fra person til person. Vanligvis er inkubasjonstiden fra myggstikk til symptomer for *P. falciparum* 7-14 dager. Symptomene skyldes hovedsakelig ødeleggelse av røde blodlegemer som frigjør hemoglobin og kalium (4). Symptomene er uspesifikke i starten med feber, hodepine, muskelsmerter og ofte diare. Alvorlig malaria kjennetegnes av organdysfunksjon og parasitemi > 2-4 % (antall parasitter per antall røde eller hvite blodlegemer) (5).

Dødsfall og alvorlig sykdom forårsaket av malaria er svært sjeldent i Norge. I perioden 2011 til 2018 ble det årlig diagnostisert mellom 20 og 53 tilfeller av *P. falciparum*. Alle tilfellene skyldtes smitte i utlandet (4).

Dagens behandling

Malaria kan raskt utvikle seg til en livstruende tilstand, og diagnostikk og behandling må skje umiddelbart ved mistanke. *P. falciparum* behandles i sykehus og alle sykehus anbefales å ha tilgjengelige medikamenter for å raskt kunne behandle denne potensielt livstruende infeksjonen (5).

I nasjonal faglig retningslinje for antibiotika i sykehus er artesunat førstevalg ved alvorlig falciparum-malaria. 2,4 mg/kg artesunat gis intravenøst straks, samt etter 12 og 24 timer, og deretter 1 gang daglig. Videre anbefales overgang til full kur med peroralt antimalariamiddel når parasitemi er mindre enn 1% og pasientene er i bedring (5). WHO anbefaler artesunat intravenøst eller intramuskulært til barn og voksne med alvorlig malaria i minst 24 timer (6). Dersom artesunat ikke er tilgjengelig brukes kinin intravenøst (5). Per i dag er det ingen artesunatpreparater med MT i Norge, og behandlingen gis på godkjenningfritak.

Virkningsmekanisme

Ukjent virkningsmekanisme, men det er vist at når artesunat tas opp i infiserte røde blodceller frigjøres substanser som skader parasittens membran slik at den dør (3). Effekten er ofte meget rask med fall i parasittnivået til under 1% i løpet av 1-2 døgn (7).

Tidligere godkjent indikasjon

-

Mulig indikasjon

Behandling av alvorlig malaria (1, 3)

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

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

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst to randomiserte, kontrollerte kliniske studier. I tillegg er det registrert et stort antall fase II-studier på www.clinicaltrials.gov samt studier med peroral artemisinin mot malaria og bruk av artesunat ved andre indikasjoner enn malaria. De to fase III-studiene er utført med en kinesisk formulering av artesunat fra firma Guilin.

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter innlagt på sykehus med alvorlig <i>P.falciparum</i> , alder > 2år, i Myanmar, Bangladesh, India og Indonesia. (n=1461)	Artesunat i.v., 2,4 mg/kg initialt, etter 12 timer, 24 timer og videre en gang daglig inntil pasienten kan motta peroral behandling, som gis som Artesunat tabletter 2 mg/kg/dag. Total behandlingstid 7 dager	Kinin hydroklorid (HCl) intravenøst (i.v.) 20 mg/kg initialt, deretter 10 mg/kg 3 ganger daglig inntil overgang til peroral behandling: Kinin tabletter 10 mg/kg 3 ganger daglig i total 7 dager	Død som følge av malaria i løpet av sykehusoppholdet	Pivotal studie Fase III	Resultater foreligger
Barn innlagt på sykehus med alvorlig <i>P.falciparum</i> Alder <15 år, i Mozambique, Gambia, Ghana, Kenya, Tanzania, Nigeria, Uganda, Rwanda og Kongo. (n=5425)	Artesunat IV, 2,4 mg/kg initialt, etter 12 timer, 24 timer og videre en gang daglig inntil pasienten kan motta peroral behandling, som gis som Artemeter-lumefantrine tabl 1,5/9 mg/kg 3 ganger daglig i 3 dager	Kinin HCl i.v. 20 mg/kg initialt, deretter 10 mg/kg 3 ganger daglig inntil overgang til peroral behandling: Artemeter-lumefantrine tabl 1,5/9 mg/kg 3 ganger daglig i 3 dager	Død som følge av malaria i løpet av sykehusoppholdet	ISRCTN50258054 AQUAMAT Pivotal studie Fase III	Avsluttet Resultater foreligger

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Metoden (samme virkestoff, annen MT-innehaver) er foreslått til nasjonal vurdering (for status se NyeMetoder ID2021_063)
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Det foreligger flere relevante systematiske oversikter (8-11).
Metodevarsel	- Ingen relevante identifisert.

4. Referanser

1. EMA Committee for medicinal products for human use (CHMP): Agenda for the meeting on 19.-22. April 2021. Tilgjengelig på: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-19-22-april-2021-meeting_en.pdf Lest 20.05.2021.
2. US Food and Drug administration, press release 26.05.2020. Tilgjengelig på: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-only-drug-us-treat-severe-malaria> Lest 20.05.2021
3. EMA, Orphan designation. Tilgjengelig på: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3151521>. Lest 20.05.2021
4. Malaria – veileder for helsepersonell (nettdokument). Smittevernveilederen: Folkehelseinstituttet. Oppdatert 16.07.2019; lest 20.05.2021. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/nettpub/smittevernveilederen/sykdommer-a-a/malaria---veileder-for-helsepersone/>
5. Antibiotika i sykehus (nettdokument). Helsedirektoratet. Oppdatert 08.01.2018; lest 20.05 2021. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/antibiotika-i-sykehus/tropemedisin>
6. WHO Guidelines for malaria. WHO reference number WHO/UCN/GMP/2021.01. Tilgjengelig fra: <https://www.who.int/teams/global-malaria-programme/guidelines-for-malaria> Lest 20.05.2021
7. Artesunat, kap L1.5.1.8 i Norsk legemiddelhandbok. Tilgjengelig fra <https://www.legemiddelhandboka.no/legacy/chapter/L1.5.1.8> Publisert 16.11.2016; lest 20.05.2021
8. Roussel C, Caumes E, Thellier M, Ndour PA, Buffet PA, Jauréguiberry S. [Artesunate to treat severe malaria in travellers: review of efficacy and safety and practical implications](#). J Travel Med. 2017 Mar 1;24(2).
9. Kouakou YI, Tod M, Leboucher G, Lavoignat A, Bonnot G, Bienvenu AL, Picot S. [Systematic review of artesunate pharmacokinetics: Implication for treatment of resistant malaria](#). Int J Infect Dis. 2019;89:30-44.
10. Esu EB, Effa EE, Opie ON, Meremikwu MM. [Artemether for severe malaria](#). Cochrane Database Syst Rev. 2019;(6):CD010678.
11. Sinclair D, Donegan S, Isba R, Lalloo DG. [Artesunate versus quinine for treating severe malaria](#). Cochrane Database Syst Rev. 2012;(6):CD005967.

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
18.06.2021	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden
*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no . Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.	

Saksnummer: 165-21

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder og Statens legemiddelverk
Dato:	20.08.2021

ID2021_092 Pirfenidon (Esbriet) til behandling av uklassifiserbar idiopatisk interstitiell lungesykdom.**Hva saken omhandler i korte trekk**

Statens legemiddelverk har utarbeidet et metodevarsel på dette legemidlet 18.06.2021 og dette var planlagt for behandling i Bestillerforum for nye metoder 30.08.2021.

Nå er det kommet informasjon om at firma har trukket sin søknad om utvidelse av markedsføringstillatelse (MT) hos EMA (25.06.2021). Link [her](#).

Vedlegg: metodevarsel

Metodevarsel			
1. Status og oppsummering			
Pirfenidon (Esbriet) til behandling av uklassifiserbar idiopatisk interstitiell lungesjukdom			
1.1 Oppsummering* Metoden omfatter ei indikasjonsutviding og har foreløpig ikkje MT i Noreg, EU eller i USA, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) (1). Metoden har frå før godkjend indikasjon til behandling av idiopatisk lungefibrose (2).			
1.2 Kort om metoden	1.3 Metodetype	1.5 Finansieringsansvar	1.6 Fagområde
ATC-kode: L04AX05 Virkestoffnamn: Pirfenidon Handelsnamn: Esbriet Legemiddelform: Tablettar, filmdrasjert MT-søkar/innehavar: Roche	☒ Legemiddel ☐ Anna: <i>diagnostikk/testar/medisinsk utstyr, prosedyre/organisatoriske tiltak</i> 1.4 Tag (merknad) ☐ Vaksine ☐ Genterapi ☐ Medisinsk stråling ☐ Companion diagnostics ☐ Anna:	☒ Specialisthelsetenesta ☐ Folketrygd: blåresept ☐ Kommune ☐ Anna:	Lunge- og luftvegssjukdommar
1.7 Bestillingsanbefaling		1.8 Relevante vurderingselement for en metodevurdering	
Metodevurderingar ☐ Fullstendig metodevurdering ☒ Hurtig metodevurdering (CUA) ☐ Forenkla vurdering ☐ Avvente bestilling ☐ Inga metodevurdering Kommentar:		☒ Klinisk effekt relativ til komparator ☒ Sikkerheit relativ til komparator ☒ Kostnader / Ressursbruk ☒ Kostnadseffektivitet Kommentar: ☐ Juridiske konsekvensar ☐ Etske vurderingar ☐ Organisatoriske konsekvensar ☐ Anna	

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](#). For meir informasjon om identifikasjon av metodar, produksjon av metodevarsel og korleis desse blir brukt, sjå [Om MedNytt](#).

2. Skildring av metoden

Skildring av sjukdom og pasientgrunnlag

Interstitielle lungesjukdommar (ILD) er ein fenotypisk diagnose karakterisert av betennelse og/eller arrdanning i lungevevet. Diagnosen omfattar ei stor og heterogen gruppe lungesjukdommar som er klassifisert saman basert på spesifikke kliniske, radiologiske og histopatologiske eigenskapar. Om lag 10 % av pasientar med ILD har karakteristikkar som ikkje let seg klassifisere som ein spesifikk ILD (3). Sjølv om desse pasientane kan ha kliniske, radiologiske og histopatologiske funn som ein også ser ved andre ILD, er ikkje kombinasjonen av karakteristikkane i tråd med kriteria til dei spesifikke ILD-diagnosane. Denne gruppa blir derfor omtala som uklassifiserbar ILD, UILD. Det kliniske biletet ved UILD liknar det ein ser ved andre typar fibrotiske ILD. Pasientane blir ofte utreia for tungpust og hoste, og ein stor del av pasientane med UILD vil progrediere. Det er rapportert om 2-års overlevingsrater mellom 70 og 76 % (4). Førekosten av ILD og UILD er usikker, men insidensen av ILD er rapportert å vere om lag 7 per 100 000/år i Danmark (5).

Dagens behandling

UILD er ein heterogen sjukdom og det finnest ingen nasjonale retningslinjer på området eller etablert standardbehandling. Behandlinga er kompleks og det er generelt lite direkte evidens for effekten av dei tilgjengelege behandlingalternativa. Dei vanlegaste brukte legemidla inkluderer prednisolon, mykofenolat motetil, azathioprin og syklofosamid (3). Eit antifibrotisk legemiddel, nintedanib, har nyleg blitt godkjend av EMA til behandling av kronisk fibroserande ILD med ein progressiv fenotype, noko som også omfattar ein del UILD-pasientar (6).

Verknadsmekanisme

Pirfenidon verkar antifibrotisk og antiinflammatorisk. Hemmar vekst av fibroblastar, produksjon av fibroserelaterte protein og cytokin, samt auka opphoping av ekstracellulær matriks som følge av cytokinvekstfaktorar (2).

Tidligare godkjent indikasjon

Behandling av lett til moderat idiopatisk lungefibrose (ILF) hos vaksne (2).

Mogleg indikasjon

Behandling av uklassifiserbar ILD (1).

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)
- ☐ Det er på nåverande tidspunkt **ikkje klart** om metoden vil føre til bruk av ny diagnostisk metode

Kommentar frå FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studiar

Det føreligg klinisk dokumentasjon i form av ein dobbeltblinda, randomisert, placebo-kontrollert klinisk studie.

Populasjon (n= tal på deltakarar)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovudutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultat
Vaksne pasientar med progressiv fibroserande UILD (n=253)	Pirfenidone 267 mg tre gangar dagleg	Placebo	Gjennomsnittleg nedgang i forsert vitalkapasitet over 24 veker.	NCT03099187 , fase II	Avslutta. Publikasjon føreligg (7).

3.2 Metodevurderingar og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Ein annan behandlingsmetode som er omfatta av ein breiare, men delvis overlappande indikasjon er foreslått til nasjonal metodevurdering (sjå NyeMetoder ID2019_136 for status)
Metodevurdering / systematiske oversikter - internasjonalt -	- Ingen relevante identifisert
Metodevarsel	- Ingen relevante identifisert

4. Referansar

1. Produktomtale Esbriet. European Medicines Agency. Tilgjengeleg frå: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/esbriet-epar-product-information_no.pdf
2. Committee for medicinal products for human use (CHMP). Agenda for the meeting on 19-22 April 2021. European Medicines Agency. [oppdatert 19.04.2021]. Tilgjengeleg frå: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-19-22-april-2021-meeting_en.pdf
3. Skolnik K and Ryerson CJ. Unclassifiable interstitial lung disease: A review. *Respirology* 2016;21:51–6.
4. Guler SA and Ryerson CJ. Unclassifiable interstitial lung disease: from phenotyping to possible treatments. *Curr Opin Pulm Med* 2018, 24:461–68.
5. Hyldgaard C, Hilberg O, Muller A, Bendstrup E. A cohort study of interstitial lung diseases in central Denmark. *Respir Med*. 2014;108(5):793-9.
6. Summary of opinion1 (post authorisation), Ofev. European Medicines Agency. [oppdatert 28.05.2020]. Tilgjengeleg frå: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-ofev-ii-27_en.pdf
7. Maher TM, Corte TJ, Fischer A, Kreuter M, Lederer DJ, Molina-Molina M, Axmann J, Kirchgaessler KU, Samara K, Gilberg F, Cottin V. Pirfenidone in patients with unclassifiable progressive fibrosing interstitial lung disease: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med*. 2020 Feb;8(2):147-157. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30341-8. Epub 2019 Sep 29. PMID: 31578169.

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringar gjort i dokument
18.06.2021	Laga metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endra dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endra status for metoden
Eit metodevarsel er ei kort skildring av ein legemiddelindikasjon (metode) på eit tidleg tidspunkt, og blir ikkje oppdatert regelmessig. Det kan tilkome endringar i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringar, sjå Legemiddelsøk.no . Vel «endre søkeinnstillingane dine» for å inkludere ikkje-marknadsførte legemiddel.	

Saksnummer: 166-21

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder og Statens legemiddelverk
Dato:	20.08.2021

Presisering av navn på metoder og oppdrag. Notat fra Sekretariatet for Nye metoder og Statens legemiddelverk.

Hva saken omhandler i korte trekk

Det kan gjennom MT-prosessen bli endringer i den indikasjon som firma først søkte om markedsføringstillatelse (MT) på og den indikasjon som blir godkjent. Det er behov for å presisere navn på metoder/oppdrag slik at det er tydelig hva som er til vurdering. Orienterer Bestillerforum for nye metoder her om at følgende presisering er foretatt:

ID2019_066 Osilodrostat til behandling av endogent Cushings syndrom hos voksne.

Beslutning i Bestillerforum for nye metoder 17.06.2019:

En forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader gjennomføres ved Statens legemiddelverk for osilodrostat til behandling av endogen Cushings syndrom (CS).

Dette ble 23.07.2021 endret / presisert til:

En forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader gjennomføres ved Statens legemiddelverk for osilodrostat til behandling av endogent Cushings syndrom hos voksne.

ID2020_083 Avelumab (Bavencio) som monoterapi til førstelinjevedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom (UC) som ikke har progrediert etter platinabasert kjemoterapi.

Beslutning i Bestillerforum for nye metoder 26.10.2020:

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for avelumab (Bavencio) som monoterapi for førstelinje-, vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk urotelkreft (UC) som ikke har progrediert etter førstelinje platinum-basert kjemoterapi.

Dette ble 23.07.2021 endret / presisert til:

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for avelumab (Bavencio) som monoterapi til førstelinjevedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom (UC) som ikke har progrediert etter platinabasert kjemoterapi.

ID2019_068 Dupilumab (Dupixent) til behandling av kronisk bihulebetennelse med nesepolypper.

Beslutning i Bestillerforum for nye metoder 17.06.2019:

Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for dupilumab (Dupixent) til behandling av kronisk bihulebetennelse med nesepolypper.

Dette ble 20.08.2021 endret / presisert til:

Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for dupilumab (Dupixent) til tilleggsbehandling til intranasale kortikosteroider for behandling hos voksne med alvorlig CRSwNP der behandling med systemiske kortikosteroider og/eller kirurgi ikke gir tilstrekkelig sykdomskontroll.

ID2021_048 Berotralstat for rutinemessig forebygging av tilbakevennende anfall av arvelig angioødem (HAE) hos voksne og ungdom i alderen 12 år og eldre.

Beslutning i Bestillerforum for nye metoder 22.03.2021:

En forenklet metodevurdering med en oppsummering av effekt og sikkerhet (A) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for berotralstat til forebyggende behandling av akutte angrep ved arvelig angioødem (HAE). Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Dette ble 20.08.2021 endret / presisert til:

En forenklet metodevurdering med en oppsummering av effekt og sikkerhet (A) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for berotralstat for rutinemessig forebygging av tilbakevennende anfall av arvelig angioødem (HAE) hos voksne og ungdom i alderen 12 år og eldre. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Saksnummer: 167-21

Notat til Bestillerforum for nye metoder

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Statens legemiddelverk
Dato:	20.08.2021

Ad bestilling: ID2019_108- Asfotase alfa (Strensiq) - Langtids enzymerstatningsbehandling hos pasienter med hypofosfatasi med pediatrik symptomdebut for å behandle skjelettmanifestasjoner av sykdommen.

Hva saken omhandler i korte trekk

Oppdraget overfor ble gitt av Bestillerforum RHF den 23.09.2019, og det ble bestilt metodevurdering i løp C. Bestillingen ble 18.11.2019 gjort om til en forenklet metodevurdering.

Legemiddelverket har, etter flere forespørsler til MT-innehaver (Alexion), fått informasjon om at de ikke planlegger å sende inn dokumentasjon for dette oppdraget.

Bakgrunn for saken

Strensiq fikk markedsføringstillatelse den 28.08.2015 til langtids enzymerstatningsbehandling hos pasienter med hypofosfatasi med pediatrik symptomdebut for å behandle skjelettmanifestasjoner av sykdommen.

I september 2019 ble det sendt inn et forslag om metodevurdering fra Sykehusinnkjøp HF LIS, og det ble gitt oppdrag om en metodevurdering i løp C. I Bestillerforum RHF den 18.11.2019, ble bestillingen omgjort til:

Forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader gjennomføres ved Statens legemiddelverk for Strensiq (asfotase alfa) til langtids enzymerstatningsbehandling hos pasienter med hypofosfatasi med pediatrik symptomdebut for å behandle skjelettmanifestasjoner av sykdommen.

I e-post av 26.11.2019 opplyste firma at de ikke vil sende inn dokumentasjon til metodevurdering.

Legemiddelverket informerte deretter firma i en e-post av 08.12.2020 om at vi ville lage et notat til Bestillerforum basert på denne informasjonen.

TLV i Sverige har i 2021 gjort en helseøkonomisk vurdering av Strensiq. TLV vurderte at den helseøkonomiske dokumentasjonen hadde høy usikkerhet og laget ikke et eget hovedscenario, men gjorde i stedet sensitivitetsanalyser basert på firmaets hovedscenario. I firmaets hovedscenario var merkostnad per vunnet QALY for Strensiq sammenlignet med støttebehandling (best supportive care, BSC) cirka 10,8 millioner SEK for infantile og perinatale pasienter og cirka 12,1 millioner SEK for juvenile pasienter. I TLV sine scenarioanalyser (infantile og perinatale pasienter) var merkostnad per vunnet QALY cirka 13,4 – 14 millioner SEK.

Vi viser til informasjon på TLV sine hjemmesider om den helseøkonomiske vurderingen av Strensiq: <https://www.tlv.se/lakemedel/kliniklakemedelsuppdraget/avslutade-halsoekonomiska-bedomningar/arkiv/2021-02-15-halsoekonomisk-bedomning-av-strensiq-till-patienter-med-hypofosfatasi.html>.

NT-rådet i Sverige har anbefalt at Strensiq ikke tas i bruk (31-03-2021), se:

[https://janusinfo.se/download/18.f2224621787416a75c80d06/1617191966910/Strensiq-\(asfotas%20alfa\)-210331.pdf](https://janusinfo.se/download/18.f2224621787416a75c80d06/1617191966910/Strensiq-(asfotas%20alfa)-210331.pdf)

Prisinformasjon

Strensiq fikk fastsatt maksimalpris første gang den 22. oktober 2015. Det har vært noen prisendringer siden den gang. Gjeldende maksimalpriser vises i tabellen under.

Handelsnavn	Legemiddelform	Styrke	Antall beholdere/ mengde per stk	Maks AUP - NOK
Strensiq	Injeksjonsvæske, oppløsning	40 mg/ml	12/ 0,45 ml	211 291,40
Strensiq	Injeksjonsvæske, oppløsning	40 mg/ml	12/ 0,7 ml	328 655,40
Strensiq	Injeksjonsvæske, oppløsning	40 mg/ml	12/ 1 ml	469 492,20
Strensiq	Injeksjonsvæske, oppløsning	100 mg/ml	12/ 0,8 ml	938 948,10

Den minste pakningen på 40 mg/ml (0,3 ml) er ikke markedsført, og har ikke pris. Ved beregningene under er pakningen på 0,45 ml benyttet også for de minste pasientene.

Dosering og kostnader per år

Anbefalt doseringsregime for asfotase alfa er 2 mg/kg kroppsvekt administrert subkutant tre ganger i uken, eller et doseringsregime med 1 mg/kg kroppsvekt administrert subkutant seks ganger i uken.

Et hetteglass er kun til engangsbruk og skal kun perforeres én gang. Ikke anvendt oppløsning i hetteglasset skal kastes.

Det er laget en forenklet doseringstabell, for å vise kostnader basert pasientens vekt. For fullstendig doseringstabell, se link til [SPC](#).

Kroppsvekt (kg)	Ved injeksjon 3x i uken (2 mg/kg)			Kroppsvekt (kg)	Ved injeksjon 6x i uken (1 mg/kg)		
	Dose til injeksjon	Hetteglass-type til injeksjon	Årlig kostnad i NOK (13 pk/år)		Dose til injeksjon	Hetteglass-type til injeksjon	Årlig kostnad i NOK (26 pk/år)
3 til 9	6-18 mg	0,45 ml	2 746 788	6 til 18	6-18 mg	0,45 ml	5 493 576
10 til 14	20-28 mg	0,7 ml	4 272 520	19 til 25	19-25 mg	0,7 ml	8 545 040
15 til 20	30-40 mg	1 ml	6 103 399	30 til 40	30-40 mg	1 ml	12 206 797
25 til 40	50-80 mg	0,8 ml	12 206 325	50 til 80	50-80 mg	0,8 ml	24 412 651
				90 til 100	90-100 mg	0,8 ml *2	48 825 301

Som vist i tabellen øker årlig legemiddelkostnad fra cirka 3 millioner NOK for de minste pasientene (3 – 9 kg) til cirka 49 millioner NOK for de største pasientene (90 – 100 kg).

Salg av legemidlet

Fra samtlige av våre kilder, som er Farmalogg (<https://www.farmalogg.no>) og Reseptregisteret (<http://www.reseptregisteret.no>), er det ikke registrert noe salg for dette preparatet.

Legemiddelverkets vurdering:

Med dagens pris er det ikke sannsynlig at prioriteringskriteriene er oppfylt.

NYE METODER

Saksnummer: 168-21

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Interregionale fagdirektører /Sekretariatet for Nye metoder
Dato:	23.08.2021

ID2020_029 Elexakaftor, tezakaftor og ivakaftor (Kaftrio) - Kombinasjonsbehandling av cystisk fibrose hos pasienter ≥ 12 år som har minst en F508del-mutasjonen i cystisk fibrose transmembran konduktansregulator (CFTR)-genet, uavhengig av mutasjonsstatus i det andre allelet. Notat fra interregionale fagdirektører / Sekretariatet for Nye metoder. Til drøfting.

Hva saken handler om i korte trekk

Metoden ID2020_029 Elexakaftor, tezakaftor og ivakaftor (Kaftrio) - kombinasjonsbehandling av cystisk fibrose hos pasienter ≥ 12 år som har minst en F508del-mutasjonen i cystisk fibrose transmembran konduktansregulator (CFTR)-genet, uavhengig av mutasjonsstatus i det andre allelet ble metodevarslet til Nye metoder i mars 2020 av Statens legemiddelverk. Beslutningsforum for nye metoder besluttet å ikke innføre metoden i sitt møte i januar 2021.

Bakgrunn for saken

Det ble i mai 2020 bestilt en hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) av metoden.

Beslutning i Bestillerforum RHF 14.12.2020

Firma har søkt EMA om indikasjonsutvidelse som gjorde at Bestillerforum RHF oppdaterte sin opprinnelige bestilling i oktober 2020. Leverandør har kun levert inn dokumentasjon til deler av bestillingen, og indikasjonsutvidelsen gjør at populasjonen som er aktuell å vurdere er større. Det er ikke grunnlag for å gjennomføre metodevurdering ut fra eksisterende dokumentasjon. Prioriteringskriteriene er langt unna å være oppfylt med dagens prisnivå.

Saken oversendes de regionale helseforetakene som forbereder saken til beslutning

Beslutning i Beslutningsforum for nye metoder (18.01.2021)

Elexakaftor/tezakaftor/ivakaftor (Kaftrio) i kombinasjon med ivakaftor (Kalydeco) innføres ikke til behandling av cystisk fibrose hos pasienter ≥ 12 år som har minst en F508del-mutasjon i cystisk fibrose transmembran konduktansregulator (CFTR)-genet, uavhengig av mutasjonsstatus i det andre allelet.

Prisen for legemidlene er alt for høy sett opp mot prioriteringskriteriene, og det er ikke dokumentert nytte av behandlingen over tid.

NYE METODER

Cystisk fibrose er en svært alvorlig sykdom som tar mange gode leveår. Beslutningsforum for nye metoder ser det som viktig å kunne ta i bruk nye medikamenter til denne pasientgruppen. Beslutningsforum for nye metoder ber derfor Sykehusinnkjøp HF gjenoppta forhandlinger og søke nordisk samarbeid.

Ekstramøte i Beslutningsforum for nye metoder (10.08.2021)

Det ble i møtet diskutert prinsipielle problemstillinger i henhold til saksnotat. Det ble ikke tatt noen beslutninger.

Informasjon til Bestillerforum for nye metoder

Fagdirektørene i RHF-ene ber Bestillerforum om å bestille en metodevurdering av metoden og å vurdere nivå på vurderingen (hva slags type metodevurdering)

Vedlegg:

1. Brev til Beslutningsforum for nye metoder fra produsent Vertex pharmaceuticals Sweden datert 13. august 2021
2. Innspill fra privatperson (konfidensielt)



VERTEX PHARMACEUTICALS SWEDEN AB

Torsgatan 13, 8th level

111 23 Stockholm

Sweden

Office phone: +46 8 505 26750

2021-08-13

Till
Beslutsningsforum för nye metoder

Kopia
LIS
SLV

Svar till Beslutsningsforum efter möte den 10/8 angående CFTR modulatorer

Vertex har med intresse läst saksdokumenten till ovanstående möte, och ser att en diskussion mellan Beslutsningsforum (BF) och Vertex skulle vara en bra möjlighet. Det verkar bland annat som om all information inte har kommit BF tillhanda som är av vikt för processen. Ett möte skulle möjliggöra förtydligande av situationen från båda parter och diskussion om en väg framåt för att säkerställa att alla berättigade patienter i Norge har tillgång till Vertex CFTR -modulatorer så snart som möjligt. Vi hoppas och tror att detta är i båda parter intressen.

Vertex skulle vilja klargöra några punkter som vi tror kan leda processen framåt mot en positiv lösning.

- Sedan det negativa beslutet i januari 2021 i BF har diskussioner fortsatt mellan Vertex och LIS. Redan från början klargjorde LIS att det inte var aktuellt att skicka in ytterligare dokumentation för Kaftrio inom ramen för Nye Metoder i detta läge, förhandlingen skulle genomföras först. Detta har även bekräftats av Legemiddelverket, som konstaterade att det inte finns någon aktuell beställning av en metodevurdering för Kaftrio®.
- Under förhandlingen har nya långtidsdata (ännu ej publicerade) blivit tillgängliga för Kaftrio. En kostnadseffektivitetsanalys baserat på denna data har presenterats för LIS, denna analys visar att implementering av Kaftrio till det föreslagna priset skulle vara inom ramen för prioriteringskriterierna. Förutsatt att konfidentialitet kan garanteras kan vi presentera dessa data för BF. Det gör också, att vi inte anser att implementering av Kaftrio i Norge skulle ha stora undanträngningseffekter.
- CF är en progressiv sjukdom med stor påverkan på livskvalitet och livslängd, det är vi alla överens om. Huvudmålet med behandling med CFTR modulatorer, inklusive Kaftrio, är att förbättra livskvalitet och förlänga liv. Bästa förutsättningarna för att uppnå detta ges om behandling kan starta så tidigt som möjligt. Lösningen som NT-rådet i Sverige har på plats är en interimslösning för att möjliggöra behandling för de svårast sjuka, fram tills dess att ett positivt förmånsbeslut är fattat. Det kan inte ses som en permanent lösning för dessa läkemedel.

Vertex håller i stort med BF när det gäller konsekvenserna av de fyra olika vägarna framåt som presenteras, med vissa tillägg:

1. Vertex har ingen ambition att dra ut på processen. Vi har en uppdaterad dossier färdig, som kan tillhandahållas inom kort. Emellertid skulle en sådan process, som BF också konstaterar, ta ytterligare tid i anspråk för analys och genomgång.
2. Ett resultatbaserat avtal har inte diskuterats ännu i förhandlingarna. Som BF konstaterar så leder det till ytterligare komplexitet med oklart tilläggsvärde i slutändan. Däremot kan vi, som nämnts ovan, redan nu se att långtidsdata för Kaftrio är mycket lovande.
3. Vi anser att prioriteringsvillkoren, med vårt senaste förslag (skickat 210701) tillsammans med den långtidsdata som finns för Kaftrio, till stor del uppfyller prioriteringskriterierna. Vi diskuterar gärna detaljerna med BF, förutsatt att konfidentialitet kan garanteras eftersom det handlar om data som ännu inte är publicerad. När det gäller betalningsvillkoren diskuterar vi gärna vilka frågetecken BF ser på vårt förslag.
4. Att avvisa vårt förslag, utan en definierad väg framåt mot en lösning, vore sannolikt skadligt för livskvaliteten och den långsiktiga sjukdomsprogressionen för personer som lever med CF i Norge, som annars skulle vara berättigade till denna behandling. Flertalet länder har tillsammans med Vertex redan hittat lösningar för tillgång till CFTR modulatorer, nu senast under sommaren i Frankrike, Italien och Portugal.

Många kommentarer det senaste året, inte bara relaterat till CF, visar på svårigheterna i den norska systemet när det gäller värderingen av läkemedel mot sällsynta sjukdomar. Vertex anser fortfarande att det förslag vi har presenterat visar på en lösning som ryms inom prioriteringskriterierna.

Vårt förslag är därför att ett sådant möte kommer till stånd mellan BF och Vertex snarast möjligt för att diskutera vägen framåt.

Vänliga hälsningar,

Eric Gillberg
Country Manager, Nordic Region

Stefan Frenning
Head of Market Access, Nordic Region

Saksnummer: 169-21 Eventuelt