

Innkalling til møte i Bestillerforum RHF – offentlig versjon av sakspapirene (helt samme som konfidensiell versjon)

Sted: Helse Sør-Øst, Grev Wedels Plass 5, Oslo

Tidspunkt: Mandag 31. august kl. 08:25 - 09:25

Deltakere: Helse Nord RHF v/Leder i Bestillerforum RHF Fagdirektør Geir Tollåli
Helse Sør-Øst RHF v/ Fagdirektør Jan Frich
Helse Vest RHF v/Fagdirektør Baard-Christian Schem
Helse Midt-Norge RHF v/ Fagdirektør Henrik Andreas Sandbu
Helsedirektoratet v/ Seniorrådgiver Ingvild Grendstad
Helsedirektoratet v/ Seniorrådgiver Hege Wang
Folkehelseinstituttet v/ Avdelingsdirektør Øyvind Melien
Folkehelseinstituttet v/ Områdedirektør Trygve Ottersen
Statens legemiddelverk v/Enhetsleder Elisabeth Bryn
Statens legemiddelverk v/ Seniorrådgiver Anette Grøvan
Statens strålevern v/ Seksjonssjef Ingrid Espe Heikkilä
Sykehusinnkjøp HF, v/ Avdelingsleder Runar Skarsvåg
Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler v/ fagsjef Asbjørn Mack
Helse Sør-Øst RHF, v/ Spesialrådgiver Michael Vester
Helse Vest RHF v/ Rådgiver Håvard Loftheim
Helse Nord RHF v/ Rådgiver Hanne Husom Haukland
Helse Midt-Norge RHF v/Seniorrådgiver Gunn Fredriksen

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

Agenda:

Velkommen v/leder av Bestillerforum RHF Fagdirektør Geir Tollåli

- Sak 115-20 Protokoll fra møte 22. juni 2020. *Til godkjenning.*
- Sak 116-20 Forslag: ID2020_033 Ibrutinib (Imbruvica) i førstelinjebehandling ved ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) til pasienter med del (11q22) mutasjon. *Til drøfting.*
- Sak 117-20 Metodevarsel: ID2020_038 Endovaskulært forankringssystem for profylaktisk eller terapeutisk bruk ved aortaaneurismeoperasjon. *Til drøfting.*
- Sak 118-20 Metodevarsel og forslag: ID2020_039 Metreleptin (Myalepta) til behandling av lipodystrofi. *Til drøfting.*
- Sak 119-20 Metodevarsel: ID2020_040 Nitisinone (Orfadin) til behandling av alkaptonuri hos voksne. *Til drøfting.*
- Sak 120-20 Metodevarsel: ID2020_041 Bulevirtide til behandling av kronisk hepatitt D hos voksne pasienter med kompensert leversykdom. *Til drøfting.*

NYE METODER

Sak 121-20	Metodevarsel: ID2020_042 Esketamin (Spravato) for rask reduksjon av depresjonssymptomer hos voksne med en moderat til alvorlig depresjonsepisode av MDD med tilstedeværelse av selvmordstanker med intensjon. <i>Til drøfting.</i>
Sak 122-20	Metodevarsel: ID2020_043 Avatrombopag (Doptelet) til behandling av kronisk immunologisk trombocytopeni (ITP) hos voksne pasienter som er refraktære overfor annen behandling. <i>Til drøfting.</i>
Sak 123-20	Metodevarsel: ID2020_044 Kaliumsitrat, kaliumhydrogenkarbonat (Sibnaya) til behandling av distal renal tubulær acidose (dRTA) hos barn fra 6 måneder og eldre. <i>Til drøfting.</i>
Sak 124-20	Metodevarsel: ID2020_046 Solriamfetol (Sunosi) mot uttalt søvnighet ved narkolepsi og obstruktiv søvnapne. <i>Til drøfting.</i>
Sak 125-20	Metodevarsel: ID2020_047 Meksiletin til behandling av myotone forstyrrelser. <i>Til drøfting.</i>
Sak 126-20	Metodevarsel: ID2020_052 Remdesivir (Veklury) til behandling av covid-19 hos pasienter ≥12 år med pneumoni som har behov for oksygenbehandling. <i>Til drøfting.</i>
Sak 127-20	Metodevarsel: ID2020_055 Belantamab mafodatin (Blenrep) som monoterapi for behandling av multipelt myelom hos voksne pasienter, som har fått minst fire tidligere behandlinger og med sykdom som er refraktær for minst én proteasomhemmer, ett immunmodulatorisk middel og et anti-CD38 monoklonalt antistoff, og som har vist sykdomsprogresjon ved den siste behandlingen. <i>Til drøfting.</i>
Sak 128-20	Oppdrag delt: ID2020_007 / ID2020_053. Oppdrag deles i to etter mottak av dokumentasjon. Baricitinib (Olmiant). Moderat eksem; ID2020_053, og alvorlig eksem; ID2020_007. <i>Til orientering.</i>
Sak 129-20	Oppfølging: ID2017_103 Humant fibrinogen og humant trombin (VeraSeal) i støttende behandling ved kirurgi der standard kirurgiske teknikker er utilstrekkelig for forbedring av hemostase. Notat fra Statens legemiddelverk. <i>Til drøfting.</i>
Sak 130-20	Oppdrag: ID2018_060 Zanamivir (Dectova) til behandling av pasienter i sykehus med alvorlig influensa A eller B-infeksjon. Notat fra Statens legemiddelverk og Sykehusinnkjøp HF, LIS. Endring i ordlyd. <i>Til drøfting.</i>
Sak 131-20	Presisering av navn på metoder og oppdrag etter MT (legemidler): ID2019_044. Notat fra Sekretariatet for nye metoder og Statens legemiddelverk. <i>Til orientering.</i>
Sak 132-20	Kategorisering av metoder i Nye metoder. Notat fra Statens legemiddelverk, Folkehelseinstituttet og Sekretariatet for nye metoder. <i>Til orientering.</i>
Sak 133-20	Prosjekt verktøystøtte for Nye metoder - statusrapport. <i>Til drøfting.</i>
Sak 134-20	Tidspunkt for kommende Heldagsmøte i Bestillerforum RHF. <i>Til drøfting.</i>
Sak 135-20	Eventuelt

Møte i Bestillerforum RHF 22. juni 2020

22. juni 2020, 12:50 til 14:10

Radisson Blue Airport Hotel, Gardermoen og på telefon

Deltakere

Jan Frich, Henrik Andreas Sandbu, Geir Tollåli, Baard-Christian Schem, Ingvild Grendstad, Hege Wang, Elisabeth Bryn, Asbjørn Mack, Trygve Ottersen, Anette Grøvan, Hanne Husom Haukland, Ellen Nilsen, Karianne Mollan Tvedt, Helene Orthagen, Barbra Schjoldager Frisvold, Martin Lerner

Møteprotokoll

Sak 098-20. Protokoll fra møte 25. mai 2020. Til godkjenning.

Beslutning

Protokoll fra møtet 25.05.2020 ble godkjent. Protokollen er publisert.

Sak 099-20. Forslag: ID2020_024_Natalizumab (Tysabri) til MS-pasienter med særlig høy risiko for alvorlig forløp av infeksjoner og MS-pasienter med behov for vaksinasjon. Til drøfting.

Den foreslåtte undergruppen er ikke tydelig avgrenset og det foreligger ikke tilstrekkelig kunnskapsgrunnlag for å gjøre en metodevurdering.

Beslutning

Saken tas ikke opp til ny vurdering før prisen senkes vesentlig eller det foreligger nye, relevante data for pasientgruppen.

Sak 100-20. Forslag: ID2020_031 Nusinersen (Spinraza) til behandling av voksne pasienter med spinal muskelatrofi (SMA). Til drøfting.

Det er nylig publisert en observasjonsstudie med data på effekt av nusinersen (Spinraza) hos voksne (Hagenacker-studien). Det er grunn til å tro at potensialet for mereffekt er betydelig lavere enn for barn, jf. Biogens forventning om effekt, og studieresultatene fra Hagenacker-studien. Prisen for behandling med Spinraza er fremdeles svært høy.

Basert på de data som er beskrevet i forslaget vil det være mulig å metodevurdere behandling med nusinersen til voksne pasienter, det vil imidlertid være en krevende øvelse som vil være basert på en rekke antakelser.

Beslutning

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for nusinersen (Spinraza) til behandling av voksne pasienter med spinal muskelatrofi (SMA). Bestillerforum RHF ønsker samtidig et nytt pristilbud med en vesentlig lavere pris.

Sak 101-20. Metodevarsel: ID2020_032 Hysterektomi ved kraftig menstruasjonsblødning. Revurdering. Til drøfting.

NICE har nylig (2018) revidert evidens og utarbeidet retningslinjer for behandling av kraftige menstruasjons-blødninger. I den utredningen er hysterektomi et av behandlingssalternativene.

Det understrekes at det er viktig at fagekspertene inkluderes også i metodevurderinger som gjelder revurdering av bruk. Etablert prosess for rekruttering av fagekspertene i Nye metoder følges.

Beslutning

Bestillerforum RHF ber Folkehelseinstituttet om en forenklet metodevurdering der man gjennomgår retningslinjene fra NICE og formidler disse i henhold til hysterektomi som behandlingssalternativ.

Sak 102-20. Metodevarsel: ID2018_052 Fotoselektiv vaporisering til behandling av prostatahyperplasi. Til drøfting.

I Bestillerforum RHF's møte 24.02.2020 ble Folkehelseinstituttet bedt om å vurdere og utarbeide metodevarsler på gjennomførte systematiske oversikter og metodevurderinger fra andre land og institusjoner. Dette metodevarslet er en oppdatering av tidligere varsel og er basert på en metodevurdering fra EUnetHTA fra 2019. EUnetHTA-rapporten inkluderte 3 RCT-er fra perioden 2014-2016.

Beslutning:

Bestillerforum RHF ber Folkehelseinstituttet oppsummere og formidle funnene i EUnetHTA-rapporten fra 2019. Bestillingen av denne forenklede metodevurderingen inkluderer et norsk sammendrag, et oppdatert litteratursøk og en vurdering av innholdet i EUnetHTA-rapporten, samt en helseøkonomisk vurdering av metoden i norsk kontekst.

Sak 103-20. Metodevarsel: ID2020_034_ Niraparib (Zejula) til vedlikeholdsbeh. av voksne med avansert, høygradig kreft i ovarieepitel, eggleder eller primær peritoneal kreft, som responderer etter avsluttet førstelinje platinabasert kjemoterapi.

Beslutning

En forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt og sikkerhet (A) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for Niraparib (Zejula) som monoterapi til vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med BRCA 1/2 positiv status, avansert (FIGO III og IV), høygradig kreft i ovarieepitel, eggleder eller primær peritoneal kreft, som responderer (fullstendig eller delvis) etter avsluttet førstelinje platinabasert kjemoterapi. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS (ID2020_034).

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for Niraparib (Zejula) som monoterapi til vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med BRCA negativ status og avansert (FIGO III og IV), høygradig kreft i ovarieepitel, eggleder eller primær peritoneal kreft, som responderer (fullstendig eller delvis) etter avsluttet førstelinje platinabasert kjemoterapi (ID2020_050).

Sak 104-20. Metodevarsel: ID2020_035_ Ibrutinib (Imbruvica) i kombinasjonsbehandling med rituksimab til voksne med ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL). Til drøfting.

Beslutning

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for ibrutinib (Imbruvica) i kombinasjonsbehandling med rituksimab til voksne med ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL).

Sak 105-20. Metodevarsel: ID2020_036 Dupilumab (Dupixent) til behandling av atopisk dermatitt hos pasienter i alderen 6-11 år. Til drøfting.

Beslutning:

En forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader (D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for dupilumab (Dupixent) til behandling av alvorlig atopisk dermatitt hos pasienter i alderen 6-11 år med vekt på å vurdere om effekten er tilsvarende som for eldre pasientgrupper. Plassering i behandlingstilbudet og estimering av antall pasienter må belyses. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 106-20. Metodevarsel: ID2020_037 Acalabrutinib (Calquence) til behandling av voksne pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL)/ småcellet lymfocytært lymfom (SLL). Til drøfting.

Beslutning:

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for acalabrutinib (Calquence) til behandling av voksne pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL)/ småcellet lymfocytært lymfom (SLL).

Sak 107-20. ID2019_052/ ID2018_045 - Rituksimab (MabThera) til behandling av granulomatøs polyangitt (Wegeners granulomatose) og mikroskopisk polyangitt (MPA) hos barn (2-18 år) og voksne. Notat fra Statens legemiddelverk. Til drøfting

Det er et mål for Nye metoder å ha foretatt en beslutning i Beslutningsforum for nye metoder så snart som mulig etter markedsføringstillatelse (MT) for en legemiddelindikasjon foreligger. Det er mange legemiddelindikasjoner hvor det er bestilt nasjonal metodevurdering men hvor firma ikke har levert inn dokumentasjon.

Beslutning

Firma har ikke levert inn dokumentasjon til metodevurderingen. Saken oversendes det interregionale fagdirektørmøtet for beslutning.

Sak 108-20. ID2018_109 Hurtig metodevurdering av lenalidomid (Revlimid) i kombinasjon med bortezomib og deksametason til pasienter med tidligere ubehandlet myelomatose som ikke er aktuelle for stamcelletransplantasjon. Notat vedlagt. Til drøfting.

Beslutninger tatt i Beslutningsforum for nye metoder skal sammen med Helsedirektoratets normerende produkter (retningslinjer mv) utgjøre rammen for klinisk praksis.

Beslutning

Statens legemiddelverk skal i oppdrag ID2018_109 lenalidomid (Revlimid) i kombinasjon med bortezomib og deksametason til pasienter med tidligere ubehandlet myelomatose som ikke er aktuelle for stamcelletransplantasjon benytte komparator i tråd med gjeldende behandlingsretningslinjer og beslutninger tatt i Nye metoder.

Sak 109-20. Brukermidvirkning i Nye metoder.

Bestillerforum RHF besluttet i november 2019 at det skal oppnevnes en brukerrepresentant i Bestillerforum RHF. De regionale brukerutvalgene har innstilt Øystein Kydland fra brukerutvalget i Helse Sør-Øst RHF. Det er samtidig utarbeidet et forslag til mandat for brukerrepresentanten i Bestillerforum RHF.

a) Forslag til brukerrepresentant i Bestillerforum RHF. Notat fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF. Til godkjenning.

Beslutning

Bestillerforum RHF godkjenner innstillingen av Øystein Kydland fra brukerutvalget i Helse Sør-Øst RHF som brukerrepresentant i Bestillerforum RHF. Det tas sikte på at brukerrepresentanten kan delta på møter i Bestillerforum RHF fra september 2020.

b) Forslag til mandat for brukerrepresentant i Bestillerforum RHF. Notat fra sekretariatet for Bestillerforum RHF. Til diskusjon.

Beslutning

Mandatet for brukerrepresentant i Bestillerforum RHF godkjennes av Bestillerforum RHF og oversendes Beslutningsforum for nye metoder.

Sak 110-20. Legemidler der det er vedtatt overføring av finansieringsansvar fra Folketrygden til de regionale helseforetakene fra og med 01.09.2020. Notat med tilhørende vedlegg. Til drøfting.

1. september 2020 overføres finansieringsansvaret for flere legemidler til de regionale helseforetakene. Det omfatter legemidler til behandling av komplikasjoner ved kroniske nyresykdommer, legemidler brukt i forbindelse med transplantasjoner samt noen andre legemidler innenfor terapiområder som Amyotrofisk Lateral Sklerose (ALS), jernoverskudd, immunoglobuliner og Cushings syndrom.

Bestillerforum RHF viser til vurderinger i notat utarbeidet i samarbeid mellom Sykehusinnkjøp HF, LIS, Statens legemiddelverk, Helsedirektoratet og sekretariatet for Nye Metoder.

Bestillerforum RHF ser på det nåværende tidspunkt kun behov for metodevurdering av Lokelma da denne behandlingen ikke er tatt i bruk på indikasjonen behandling av hyperkalemi hos voksne med hjertesvikt.

Beslutning

En forenklet metodevurdering (D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for natriumzirkoniumsilikat (Lokelma) til behandling av hyperkalemi hos voksne med hjertesvikt. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS (ID2020_051).

Det bes om at Sykehusinnkjøp HF, LIS, vurderer anskaffelsesprosesser på aktuelle legemidler som skal overføres 1. september 2020.

Sak 111-20. Rapport: Abdominalt aortaaneurisme (AAA) screening av menn i alder 65 år. Rapport fra Folkehelseinstituttet vedlagt. Videre håndtering til drøfting.

I Bestillerforum RHF sitt møte 27.04.2020 ble det besluttet:

"Helse- og omsorgsdepartementet har hatt til vurdering en sak om grenseoppgang mellom screeningtiltak og Nye metoder. Departementet har vurdert at etablering av nasjonale screeningprogram og utvidelser av eksisterende nasjonale screeningprogram ikke skal gjennom Nye metoder, men håndteres av Helsedirektoratet."

Beslutning

Rapport fra Folkehelseinstituttet om Abdominalt aortaaneurisme (AAA) screening av menn i alder 65 år (ID2018_030) oversendes Helsedirektoratet. Videre håndtering i Nye metoder avsluttes.

Sak 112-20. Sommerplan Nye metoder 2020. Til informasjon

Beslutning

Bestillerforum RHF tar saken til orientering.

Sak 113-20. Referat fra møte med Nye metoder sin Referansegruppe 3. juni 2020. Til informasjon

Beslutning

Bestillerforum RHF tar saken til orientering.

Sak 114-20. Eventuelt

Det var ingen saker til Eventuelt.

Saksnummer 116-20 Oppsummering fra sekretariatet

ID2020_033_Ibrutinib (Imbruvica) som førstelinjebehandling ved ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) til pasienter med del(11q22) mutasjon. (forslag)

Kort om metoden fra forslaget

- Forslagsstiller er Oslo Universitetssykehus, Avd. for blodsykdommer
- Ved kronisk lymfatisk leukemi (KLL) er del(11q22) en negativ prognostisk markør som indikerer med høy risiko for tidlig residiv og redusert total overlevelse.
- Det er behov for en bedre førstelinjebehandling hos pasienter med del(11q22). Etablert kreftbehandling (kjemoimmunterapi) oppnår ikke like god effekt som ibrutinib med redusert overlevelse som konsekvens.
- Rimelig å anta at 30-35 pasienter med KLL og del(11q22) vil være behandlingstrengende per år i Norge.
- Metodevurderingens hovedproblemstilling bør være å vurdere effekt, sikkerhet, livskvalitet og ressursbruk av ibrutinib som peroral førstelinjebehandling opp mot dagens standardbehandling med kjemoimmunterapi for behandlingstrengende pasienter med KLL der del(11q22) er påvist.
- Metoden vil frigjøre kapasitet ved avdelinger som i dag administrerer kjemoimmunterapi fordi ibrutinib inntas peroralt av pasienten.
- Sikkerhet- og bivirkningsprofilen er grundig rapportert og etablert. Det forventes minimale endringer fra data publisert i SmPC.
- Forslagsstiller viser til en studie som viser til at oppnådd 97% redusert risiko for progresjon/død i forhold til kjemoimmunterapi som komparator.
- Ibrutinib har siden desember 2015 vært godkjent for bruk i Norge til pasienter med KLL i senere linjer og som førstelinjebehandling til pasienter med del(17p13)/TP53 mutasjon.

Egnethetsvurdering fra Statens legemiddelverk

- Metoden representerer en subgruppe som omfattes av markedsført indikasjon.
- Anbefalt dose til behandling av KLL, enten som monoterapi eller i kombinasjon, er 420mg (tre kapsler) én gang daglig. Behandlingen skal fortsette til sykdomsprogresjon eller til pasienten ikke lenger tolererer den.
- Ettersom dette er en subgruppe som omfattes av markedsført indikasjon, mener Legemiddelverket at det kan være relevant å gjøre en metodevurdering.
- Dette er en mer spesifikk bestilling enn ID2016_002 (Ibrutinib (Imbruvica) til behandling av voksne pasienter med ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL)), hvor det allerede er bestilt en forenklet metodevurdering. Legemiddelverket anbefaler at det vurderes om denne bestillingen kan oppdateres, med en spesifisering om at det skal inngå en subgruppeanalyse av populasjonen med del(11q22) i denne analysen.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen

NYE METODER

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

Helse Vest RHF:

Faglig innspill: KLL er vanlig hos eldre pasienter med mulig økt komorbiditet som gjør det attraktivt å bruke mindre toksiske behandling enn konvensjonell kjemoterapi og dette spesielt gjeldene for høyrisk pasienten med del 11q. Det er et klinisk behov, den er «absolutt nødvendig» og en metodevurdering må ha høy prioritet. Det foreligger god dokumentasjon i nylig publisert studie om 5 års oppfølging av Ibrutinib ved KLL spesielt ved del 11q i 1. linje behandling sammenlignet med Kjemioimmunoterapi med god bivirkning profil må få høy prioritet. Alternativ behandling er Venetoclax.

I denne sammenhengen burde man også inkludere umuntert IGHV type KLL som også påvist signifikant bedring 5 års PFS på 65% mot median PFS på 9 måneder med konvensjonell kjemioimmunoterapi.

Samlet vurdering/prioritering: Støtter at det gjennomføres en nasjonal metodevurdering.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen

Helse Midt Norge RHF:

Faglig innspill: Med ibrutinib i første linje blir en av flere bra behandlinger av KLL i alle linjer. Hurtig metodevurdering er vel rett strategi.

Samlet vurdering/prioritering: Hurtig metodevurdering anbefales

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet: Kan påvirke Nasjonalt handlingsprogram for maligne blodsykdommer hvor det nettopp er kommet en ny oppdatert versjon datert 27. mai 2020. Ser behov for hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 1.7.2015.

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	Geir Erland Tjønnfjord
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Oslo Universitetssykehus, Avd. for blodsykdommer
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	gtjonnfj@ous-hf.no
Dato for innsending av forslag	13Mai2020

Opplysninger om metoden som foreslås

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

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

Ibrutinib ved ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi med påvist del(11q22)

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Ibrutinib tabletter 420mg p.o. ved ubehandlet KLL der det er påvist del(11q22). Etablert kreftbehandling (kjemoimmunoterapi) oppnår ikke like god effekt som ibrutinib med redusert overlevelse som konsekvens.

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

Ved KLL er del(11q22) en negativ prognostisk markør som indikerer med høy risiko for tidlig residiv og redusert total overlevelse. Som presisjonsmedisin er ibrutinib dokumentert å gi god effekt kombinert med redusert toksisitet sammenlignet med førstelinjebehandling med kjemoimmunterapi hos denne pasientpopulasjonen. Det er behov for en bedre førstelinjebehandling hos pasienter med del(11q22).

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.*

Metodevurderingens hovedproblemstilling bør være å vurdere effekt, sikkerhet, livskvalitet og ressursbruk av ibrutinib som peroral førstelinjebehandling opp mot dagens standardbehandling med kjemoimmunterapi for behandlingstrengende pasienter med KLL der del(11q22) er påvist. Det foreslås at metoden gjennomgår en forenklet metodevurdering.

*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?)

Med unntak av KLL med del(17p13)/TP53 mutert er anbefalt førstelinjebehandling kjemoimmunterapi - anbefalt i handlingsprogram for maligne blodsykdommer: fludarabin/cyklofosfamid/rituximab, evt. bendamustin/rituximab eller klorambusil/rituximab. Metoden vil erstatte kjemoimmunterapi med potensial til å forlenge levetiden, forbedre livskvaliteten og redusere bivirkninger for pasienter med KLL og del(11q22) sammenlignet med dagens tilbud.

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:

Ibrutinib har siden desember 2015 vært godkjent for bruk i Norge til pasienter med KLL i senere linjer og som førstelinjebehandling til pasienter med del(17p13)/TP53 mutasjon.

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:

Se kommentar under punkt 6

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

☒ ☐

Angi eventuelt hvilke og kommenter eventuelt behov for endringer:

Metoden er omtalt i nasjonalt handlingsprogram for maligne blodsykdommer.

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?))

Høyrisikopasienter med kronisk lymfatisk leukemi med påvist del(11q22). Metoden vil frigjøre kapasitet ved avdelinger som i dag administrerer kjemoimmunterapi fordi ibrutinib inntas peroralt av pasienten.

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

Kreftsykdom som medfører forkortet levetid

Forventet effekt

Ibrutinib til den aktuelle pasientpopulasjonen har vist at 79% av pasientene er uten sykdomsprogresjon 5 år etter behandlingsstart. I denne studien vises det til oppnådd 97% redusert risiko for progresjon/død i forhold til kjemoimmunterapi som komparator. (Ref. 1)

Sikkerhet og bivirkninger

Siden markedsføringstillatelse er nær 200.000 pasienter behandlet med ibrutinib. Sikkerhet- og bivirkningsprofilen er grundig rapportert og etablert. Det forventes minimale endringer fra data publisert i SmPC. Utdrag: Totalt grad ≥ 3 for 5 år oppfølging: Nøytropeni; 13%, lungebetennelse; 12%, hypertensjon; 8%, atrieflimmer; 5%. (Ref. 1)

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Det foreligger ingen offisielle referansetall for pasientgruppen med del(11q22) ved behandlingsstart, men ved diagnose vet vi at det hos ca 10% av norske pasienter med KLL påvises del(11q22) (ref.6). Majoriteten av disse pasientene vil være behandlingstrengende i løpet av 1-2 år fra diagnosetidspunktet. Det er derfor rimelig å anta at 30-35 pasienter med KLL og del(11q22) vil være behandlingstrengende per år i Norge. Det diagnostiseres ca 350 nye tilfeller av KLL i Norge hvert år.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Budsjettkonsekvensen forventes å bli begrenset fordi metoden omfatter relativt få pasienter og kostnadene til administrasjon av behandlingen bortfaller. Behovet for sykehus innleggelse for å håndtere komplikasjoner til behandling forventes også å være lav sammenlignet med kjemoimmunterapi.

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

1. Burger J et al. *Leukemia* 2020 34: 787-798
2. Woyach JA, et al. *N Engl J Med.* 2018; 379: 2517-2528
3. Moreno C, et al. *Lancet Oncol* 2019; 20: 43-56
4. Shanafelt T, et al. *N Engl J Med.* 2019;381:432-443
5. Kipps et al. ASH 2016; Abstract 2042
6. Tjønnfjord et al. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2012;132(18):2056-2059

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

Janssen Cilag

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

Medikamentet har MT i Norge (Imbruvica)

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

Medikamentet er i klinisk bruk i andre settinger hvor effekt og sikkerhet er vurdert som god. Det foreligger en rekke kliniske fase 3 studier av medikamentet i KLL, WM og MCL av høy kvalitet viss dokumentasjon viser konsekvent god effekt og tolerabilitet. Vurderingen bør utføres med mål om å bedre denne pasientgruppens dårlige prognose.

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.)

Ingen interessekonflikter

Bestilling nr:

Forslag: ID2020_033

Tittel på bestillingen:

Ibrutinib (Imbruvica) i førstelinjebehandling ved ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) til pasienter med del(11q22) mutasjon

Ibrutinib ved ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi med påvist del(11q22)

Medisinsk effekt og nyhetsverdi:

Ibrutinib er en potent, småmolekylær hemmer av Brutons tyrosinkinase (BTK), dvs en signalveishemmer. Ibrutinib hadde ved metodevurderingen [ID2013_030](#) følgende markedsførte indikasjon ved KLL: «Behandling av voksne med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som har fått minst én tidligere behandling, eller som førstelinjebehandling ved 17p-delesjon eller TP53-mutasjon hos pasienter som ikke er egnet for kjemoimmunterapi.» Det var følgende denne indikasjonen som ble metodevurdert for tidligere ubehandlede pasienter.

Metoden er besluttet innført for: «Ibrutinib (Imbruvica®) som monoterapi innføres til behandling av voksne pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som:

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

Siden den gang har legemiddelet fått en indikasjonsutvidelse, slik at den fulle markedsførte indikasjonen ved KLL er: «Som monoterapi eller i kombinasjon med obinutuzumab til behandling av voksne med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL). Som monoterapi eller i kombinasjon med bendamustin og rituksimab (BR) til behandling av voksne med KLL som har fått minst én tidligere behandling.»

Det er sendt inn forslag om bruk av ibrutinib ved ubehandlet KLL der det er påvist del(11q22), en subgruppe som omfattes av markedsført indikasjon.

Anbefalt dose til behandling av KLL, enten som monoterapi eller i kombinasjon, er 420mg (tre kapsler) én gang daglig. Behandlingen skal fortsette til sykdomsprogresjon eller til pasienten ikke lenger tolererer den.

Legemiddelkostnader (inkl. mva)

Imbruvica 420 mg, 28 stk koster 58 657,30 kr (AUP inkl. mva.). LIS priser foreligger også.

Finansieringsordning:

Spesialisthelsetjenesten

Regulatorisk status for markedsføringstillatelse (MT):

MT foreligger

Leveringstid:

Avhenger av MT innehaver

Legemiddelverkets vurdering av bestillingens relevans/egnetthet :

Ettersom ibrutinib ved ubehandlet KLL der det er påvist del(11q22) er en subgruppe som omfattes av markedsført indikasjon, mener Legemiddelverket at det kan være relevant å gjøre en metodevurdering.

Dette er en mer spesifikk bestilling enn [ID2016_002](#) (Ibrutinib (Imbruvica) til behandling av voksne pasienter med ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL)), hvor det allerede er bestilt en forenklet metodevurdering. Legemiddelverket anbefaler at det vurderes om denne bestillingen kan oppdateres, med en spesifisering om at det skal inngå en subgruppeanalyse av populasjonen med del(11q22) i denne analysen.

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 ID2020_033_Ibrutinib (Imbruvica) i førstelinjebehandling ved ubehandlet kronisk lymfom (KLL) med del(11q22) mutasjon	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	KLL er vanlig hos eldre pasienter med mulig økt komorbiditet som gjør det attraktivt å bruke mindre toksiske behandling enn konvensjonell kjemoterapi og dette spesielt gjelder for høyrisiko pasienten med del 11q
Er det klinisk behov for metoden?	Absolutt nødvendig
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Metoden må vurderes som høyt prioritert
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Det foreligger god dokumentasjon i nylig publisert studie om 5 års oppfølging av Ibrutinib ved KLL spesielt ved del 11q i 1. linje behandling sammenlignet med Kjemoterapi med god bivirkning profil
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Venetoclax
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Dette burde inkludere også umuntert IGHV type KLL som også påvist signifikant bedring 5 års PFS på 65% mot median PFS på 9 måneder med konvensjonell kjemoterapi

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Waleed Majeed	Overlege	Stavanger universitetssykehus, Avd. for blod og kreftsykdommer

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

Støtter at det gjennomføres en nasjonal metodevurdering.
--

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 ID2020_033_lbrutinib (Imbruvica) i førstelinjebehandling ved ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) til pasienter med del(11q22) mutasjon	
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.	
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?	
Generell tilbakemelding fra kliniker	Med IBR i første linje blir en av flere bra behandlinger av KLL i alle linjer. Hurtig metodevurdering er vel rett strategi

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Henrik Hjorth-Hansen	Avdelingssjef Medisinsk klinikk	St.Olavs hospital

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

Hurtig metodevurdering anbefales

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2020_035

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjeseekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Nasjonalt handlingsprogram for maligne blodsykdommer, NB: Det har nettopp kommet en ny oppdatert versjon 27. mai 2020

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn: Bente Bryhn
E-post: bente.bryhn@helsedir.no
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 1.7.2015 NEI ☐

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

Ingen endring i finansierungsansvar

Saksnummer 117-20 Oppsummering fra sekretariatet

ID2020_038_Endovaskulært forankringssystem ved aortaaneurismeoperasjon – EUnetHTA-rapport. (Metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarsel:

- Metodevarselet er basert på en nylig publisert (2019) metodevurdering fra EUnetHTA som omhandler endovaskulært forankringssystem for profylaktisk eller terapeutisk bruk ved aortaaneurismeoperasjon
- Metoden går ut på å benytte små heliksskruer for å forankre endograft til årevæggen i behandlingen av aortaaneurisme, og dermed forhindre at graftet lekker eller flyttet på seg.
- EUnetHTA-rapporten inkluderte 11 observasjonsstudier publisert i perioden 2012-2019
- EUnetHTA-rapporten viser at dokumentasjonsgrunnlaget er begrenset til studier med lav kvalitet, og at det mangler evidens fra studier med kontrollgruppe
- Kommentar fra Folkehelseinstituttet: FHI kan, om ønskelig, kort oppsummere og formidle funnene i EUnetHTA-rapporten

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen

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

Helse Vest RHF:

Innspill: Faglig innspill om at har diskutert muligheten for å bruke dette i utvalgte pasienter, men aldri valgt det. Kan ikke se at det er klinisk behov for metoden slik vi oppfatter det per august 2020. Det finnes andre behandlingsmetoder.

Samlet vurdering/prioritering: Ikke behov for en metodevurdering.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen med vedlegg er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Påvirker ingen nasjonale faglige retningslinjer

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

ID2020_038 Endovaskulært forankringssystem ved aortaaneurismeoperasjon – EUnetHTA-rapport

1.1 Oppsummering

I Bestillerforum RHF's møte 24.02.2020 ble FHI bedt om å vurdere og utarbeide metodevarsler på gjennomførte systematiske oversikter og metodevurderinger fra andre land og institusjoner. Dette metodevarslaget er basert på en nylig publisert (2019) metodevurdering fra EUnetHTA som omhandler endovaskulært forankringssystem for profylaktisk eller terapeutisk bruk ved aortaaneurismeoperasjon (1). Metoden går ut på å benytte små heliksskruer for å forankre endograft til åreveggen i behandlingen av aortaaneurisme, og dermed forhindre at graftet lekker eller flytter på seg. Det fremgår av EUnetHTA-rapporten at dokumentasjonsgrunnlaget er begrenset til studier med lav kvalitet, og at det mangler evidens fra studier med kontrollgruppe.

Populasjon: 1) Pasienter med aortaaneurisme i abdomen eller thorax, som gjennomgår endovaskulær reparasjon (EVAR) med høy risiko for komplikasjoner, 2) pasienter med tidligere mislykket EVAR og som trenger sekundær aortareparasjon

Komparator: 1) uten bruk av endovaskulære forankringssystemer, 2) sekundær reparasjon av EVAR/TEVAR (thorax EVAR), ved f.eks. embolisering, forlengelse av proksimal/distal «graft», ballong-angioplastikk, metallstenter), eller åpen kirurgisk reparasjon

Intervensjon: Fiksering med endovaskulært forankringssystem, f.eks. Heli-FX™

Utfall: Utvalg: komplikasjonsrate, reoperasjonsrate, aneurismeruptur, mortalitet, omgjøring til åpen kirurgisk reparasjon, helserelatert livskvalitet, uønskede hendelser, etc.

1.2 Type metode

- ☐ Legemiddel
☐ Diagnostikk
☒ Medisinsk utstyr
☐ Annet:

1.3 Finansieringsansvar

- ☒ Spesialisthelsetjenesten
☐ Folketrygd
☐ Kommune
☐ Annet:

1.4 Status for godkjenning

- ☐ Markedsføringstillatelse
☒ FDA godkjenning
☒ CE-merking

Kommentar:

1.5 Fagfelt i MedNytt

- 1: Hjerte og kar
2: Kirurgi

1.6 Status for bruk

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

Kommentar: EUnetHTA-rapporten henviser til salgstall for Heli-FX™ for både EVAR og TEVAR i Europa i 2018.

1.7 Bestillingsanbefaling

Metodevurderinger

- ☐ Fullstendig metodevurdering
☐ Hurtig metodevurdering
☐ Annen metodevurdering
☐ Forenklet metodikk

Andre produkter

- ☐ Kartleggingsoversikt
☐ Forenklet metodikk
☒ Formidling
☐ Annet:

1.8 Aktuelle områder for metoden

- ☒ Effekt ☐ Etikk
☒ Sikkerhet ☐ Jus
☐ Helseøkonomi ☐ Annet:
☐ Organisatorisk

Kommentar: Dokumentasjonsgrunnlaget i EUnetHTA-rapporten er begrenset og evidensen som er inkludert i rapporten er av lav kvalitet, men FHI kan, om ønskelig, kort oppsummere og formidle funnene i EUnetHTA-rapporten fra 2019.

2. Beskrivelse av metoden

ID2020_XXX Endovaskulært forankringssystem ved aortaaneurismeoperasjon – EUnetHTA-rapport

Generisk navn	Endovaskulært forankringssystem ved aortaaneurismeoperasjon
Produktnavn	Heli-FX™ EndoAnchor System
Produsenter	Medtronic

2.2. Beskrivelse av metoden

Prinsipp for metode  Figur 1: Heli-FX™ (1)	Heli-FX™ er små heliksskruer som brukes for å feste/ankre endograft til aortaveggen (2). Metoden er indisert i pasienter hvor endograftet flytter på seg (migrerer) eller lekker («endoleak»), eller som har anatomiske forhold som kan gjøre dem predisponert for suboptimal posisjonering av endograftet som igjen kan resultere at dette migrerer eller lekker (1;3). Heli-FX™ kan brukes både ved endovaskulær aortareparasjon (EVAR) og ved thorakal endovaskulær aortareparasjon (TEVAR) (3). Heli-FX™ EndoAnchor System består av en Heli-FX™ applikator med EndoAnchor™ kassett og Heli-FX™ guidekateter (1).
Potensiell nytte	Skal bidra til økt varighet av endograftet og unngå fremtidige komplikasjoner (3).
Sikkerhetsaspekter og risikoforhold	Resultater for metodens sikkerhet er beskrevet i EUnetHTA-rapporten (1).
Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag	Aneurisme er en avgrenset utposning på en pulsåre, hvor diameteren er 1,5 ganger større enn diameteren på selve pulsåren (4). Thorakale aortaaneurismer (TAA) befinner seg på hovedpulsåren i brystkassen; enten i oppadgående del av aorta, i aortabuen, eller i nedadgående del av aorta (5). Abdominalt aortaaneurisme (AAA) befinner seg på nedre del av hovedpulsåren, f.eks. under avgreiningen til nyrepulsårene (4). Aneurismer oppstår når åreveggen svekkes og gir etter for trykket i pulsåren (4). Årsaken til hvorfor åreveggen svekkes er ukjent, men man har identifisert risikofaktorer som høyt blodtrykk, arv, røyking, alder, og kjønn, samt noen sjeldne bindevevssykdommer (4). Jo større aneurismen er, desto større er risikoen for at den kan sprekke (4). Aortaaneurismer opptre 4-5 ganger hyppigere hos menn enn hos kvinner, og insidensen øker med økende alder (4). Ifølge EUnetHTA-rapporten er insidensen for abdominale aortaaneurismer i USA 3,17 per 1000 personår for menn og 0,95 per 1000 personår for kvinner, mens insidensen for thorakale aortaaneurismer i Canada er ca. 10 per 100 000 personår (1). I perioden 1995 til 2009 ble 343 pasienter med abdominal aortaaneurisme behandlet med endovaskulær reparasjon (EVAR) ved St.Olavs Hospital i Trondheim (6). Av disse var 86 % menn, og median alder var 73,4 år (49-89 år) (6). I ca. 10 % av tilfellene er det behov for sekundærprosedyrer (f.eks. reoperasjon) (6). Ifølge UpToDate oppstår lekkasje («endoleak») i 20-50 % av pasienter med abdominal aortaaneurisme som har gjennomgått EVAR (7).
Dagens behandling	Store aneurismer (>5 - 5,5 cm i diameter) som forårsaker symptomer og/eller som vokser raskt, behandles med kirurgi, avhengig av plassering av aneurismen (8). Komplikasjoner som at endograftet flytter på seg (migrerer) eller lekker («endoleak») kan oppstå etter (thorakal) endovaskulær aortareparasjon: (T)EVAR (9). Det finnes flere muligheter for å behandle f.eks. lekkasjer («endoleaks»); ballongkateter, spesiallim, og stifter, i tillegg til endovaskulære forankringssystemer som Heli-FX™ (7).

Kommentar fra SLV ved Companion Diagnostics

2.3 Referanser

1. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-AETS-ISCIII, Republika Slovenija Ministrstvo za Zdravje. Prophylactic or therapeutic use of endoanchoring systems in endovascular aortic aneurysm repair (EVAR/TEVAR) [Collaborative Assessment]. EUnetHTA; 2019. OTCA20.
2. Schlosser FJV, de Vries J, Chaudhuri A. Is it Time to Insert EndoAnchors into Routine EVAR? European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery 2017;53(4):458-9.
3. Medtronic. Heli-FX EndoAnchor System [Nettside]. Medtronic [updated 2019; cited 20.04.2020]. Available from: <https://www.medtronic.com/us-en/healthcare-professionals/products/cardiovascular/aortic-stent-grafts/heli-fx-endoanchor.html>
4. Vetthus M, Forfang K. Aneurisme [Nettside]. Oslo: Store medisinske leksikon [updated 03.09.2018; cited 20.04.2020]. Available from: <https://sml.snl.no/aneurisme>
5. Burke CR. Clinical manifestations and diagnosis of thoracic aortic aneurysm [Nettside]. UpToDate [updated 12.02.2020; cited 20.04.2020]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-thoracic-aortic-aneurysm?search=aortic%20aneurysm&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3
6. Aasgaard F, Manstad-Hulaas F. Endovaskulær behandling av AAA - «How we do it» [Presentasjon]. St.Olavs Hospital,; 2017. Available from: https://stolav.no/seksjon-avdeling/Documents/2017%20EVAR%20How%20we%20do%20it_Frode%20og%20Frode%2005.11.17-2.pdf
7. Chaer RA, Avgerinos E. Endoleak following endovascular aortic repair [Nettside]. UpToDate [updated 19.03.2020; cited 21.04.2020]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/endoleak-following-endovascular-aortic-repair?sectionName=Alterations%20to%20antithrombotic%20therapies&search=endovascular%20aortic%20repair&topicRef=15203&anchor=H2090426039&source=see_link#H3883112267
8. Woo YJ, Greene CL. Management of thoracic aortic aneurysm in adults [Nettside]. UpToDate [updated 09.10.2019; cited 21.04.2020]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/management-of-thoracic-aortic-aneurysm-in-adults?search=aortic%20aneurysm&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H3875911
9. Chaer RA. Complications of endovascular abdominal aortic repair [Nettside]. UpToDate [updated 28.10.2019; cited 21.04.2020]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/complications-of-endovascular-abdominal-aortic-repair?search=migration%20following%20endovascular%20repair&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H1191826906
10. NyeMetoder. Endovaskulær stenting ved abdominalt aortaaneurisme [Nettside]. NyeMetoder [cited 22.04.2020]. Available from: <https://nyemetoder.no/metoder/endovaskuler-stenting-ved-abdominalt-aortaaneurisme>

3. Dokumentasjonsgrunnlag

ID2020_XXX Endovaskulært forankringssystem ved aortaaneurismeoperasjon – EUnetHTA-rapport

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

EUnetHTA-rapporten inkluderte 11 observasjonsstudier (publisert i perioden 2012-2019) etter et systematisk søk som ble utført 20.02.2019 og 23.04.2019 (1). Av disse var én av studiene en retrospektiv, kontrollert studie, mens resten var diverse kohortstudier hvorav fire publikasjoner virker å være fra samme studie (1). Det fremgår av EUnetHTA-rapporten at dokumentasjonsgrunnlaget er begrenset til studier med lav kvalitet, og det mangler evidens fra kontrollerte studier (1). Rapporten har også inkludert en liste over pågående kliniske studier (=1 stk); se under (1).

3.2 Pågående kliniske studier

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer	Tidsperspektiv resultater
Pasienter med AAA, TAA, o.l., n=1200	Heli-FX™ EndoAnchor™ System	Ingen	Fravær av «device»-relaterte uønskede hendelser	NCT01534819	2028, april

3.3 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	Vi har ikke gjort et eget, nytt søk etter litteratur for denne metoden. EUnetHTA har ikke inkludert noen systematiske oversikter eller metodevurderinger i sin rapport.
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	Vi har ikke gjort et eget, nytt søk etter litteratur for denne metoden. EUnetHTA har ikke inkludert noen systematiske oversikter eller metodevurderinger i sin rapport.
Metodevarsel	Det virker ikke å foreligge noen metodevarsler i NyeMetoder spesifikt på endovaskulær forankringssystemer ved aortaaneurismeoperasjon, men i 2017 skrev FHI metodevarslet ID2017_028 Endovaskulær stenting ved abdominalt aortaaneurisme (10). Bestillerforum RHF gav ikke videre oppdrag om metodevurdering i møte 24.04.2017 (10).
Publikasjoner ved revurdering	<i>Ikke relevant</i>

3.5 Referanser

1. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-AETS-ISCIH, Republika Slovenija Ministrstvo za Zdravje. Prophylactic or therapeutic use of endoanchoring systems in endovascular aortic aneurysm repair (EVAR/TEVAR) [Collaborative Assessment]. EUnetHTA; 2019. OTCA20.
10. NyeMetoder. Endovaskulær stenting ved abdominalt aortaaneurisme [Nettside]. NyeMetoder [cited 22.04.2020]. Available from: <https://nyemetoder.no/metoder/endovaskuler-stenting-ved-abdominalt-aortaaneurisme>

4. Versjonslogg

ID2020_XXX Endovaskulært forankringssystem ved aortaaneurismeoperasjon –
EUnetHTA-rapport

4.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
22.04.2020	Laget metodevarsel
Klikk eller trykk for å skrive inn en dato.	[Skrive hva som er gjort nytt]
Klikk eller trykk for å skrive inn en dato.	[Skrive hva som er gjort nytt]

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

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 ID2020_038_Endovaskulært forankringssystem ved aortaaneurismeoperasjon	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Vi har diskutert muligheten for å bruke dette i utvalgte pasienter, men aldri valgt det.
Er det klinisk behov for metoden?	Ikke slik vi oppfatter det per august-2020
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, finnes andre behandlingsmetoder.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Usikker.
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	All forlengelse av stentgraft. Det vil si alle produsenter av stentgraft. Er altså en annen metode.
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Espen Gubberud	Avdelingssjef/overlege	Karkirurgisk avdeling, Haukeland universitetssykehus

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

Ikke behov for metodevurdering.

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2020_038

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:

Saksnummer 118-20 Oppsummering fra sekretariatet

ID2020_039 Metreleptin (Myalepta) til behandling av lipodystrofi. (metodevarsel og forslag)

Kort om metoden fra metodevarselet

- Nytt virkestoff. En rekombinant analog av det humane hormonet leptin, som produseres i fettvev og påvirker reguleringen av kroppsvekt.
- Har MT i Norge, EU og USA
- Orphan drug designation. Estimert at 0,1 av 10 000 pasienter er aktuelle for metoden i Europa.
- Det finnes ingen etablert behandling for lipodystrofi (LD) i dag. En fettfattig diett med lavt kaloriinnhold er sterkt anbefalt. Leptinterapi brukes for tiden eksperimentelt for å forbedre glykemisk kontroll og hypertriglyderidemi hos pasienter med generalisert, og noen former for partiell LD.
- Metreleptin er indisert som tillegg til kosthold som erstatningsterapi for å behandle komplikasjoner ved leptinmangel hos pasienter med LD:
 - o med bekreftet medfødt generalisert LD (Berardinelli-Seip syndrom) eller ervervet generalisert LD (Lawrence syndrom) hos voksne og barn fra 2 år og eldre
 - o med bekreftet familiær partiell LD eller ervervet partiell LD (Barraquer-Simons syndrom), hos voksne og barn fra 12 år og eldre der standardbehandlinger har mislyktes i å oppnå adekvat metabolsk kontroll.
- Det foreligger klinisk dokumentasjon fra mist en klinisk studie.
- Statens legemiddelverk foreslår en hurtig metodevurdering.

Kort om metoden fra forslaget

- Forslagstiller er Amryt Pharmaceuticals DAC.
- Pulver til løsning for selv-administrert subkutan injeksjon
- EMA har definert en minimum klinisk respons, hvilken også fremgår av SmPC;n på minst
 - 0.5% HbA1c reduksjon og/eller 25% reduksjon av insulinbehov og/ eller
 - 15% reduksjon av triglyserider (TGs)
- De vanligste bivirkningene i kliniske studier var hypoglykemi (14%) og vektnedgang (17%).
- I tillegg til at pasientene med LD kan møte flere komplikasjoner som følge av sykdommen, påvirkes pasientene av ukontrollerbare sultfølelser og et endret fysisk utseende hvilket mange pasienter oppfatter som mer ukomfortabelt enn de metabolske komplikasjonene som for eksempel insulinresistens og diabetes.
- LD har stor innvirkning på livskvaliteten og reduserer forventet levealder, noen pasienter dør i ung alder.
- 3 pasienter er diagnostiserende med «generalized lipodystrophy» (GL) i Norge.
- Forslagstiller mener at flere aspekter er relevante for vurdering og krysser av for etiske aspekter i tillegg til effekt, sikkerhet og kostnader/ressursbruk.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen

NYE METODER

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

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen

Helse Midt Norge RHF:

Faglig innspill: Har ikke erfaring med denne behandlingen. Ser at enkelte pasienter med lipodystrofi vil ha nytte av og behov for en mer effektiv behandling av de metabolske konsekvensene av lipodystrofi. Men omfanget av slike pasienter er svært lite; i forslaget anslås at det gjelder 3 pasienter i Norge. Dette er et relativt nytt medikament som har vist å ha effekt på bl.a. glukose- og triglyseridnivå hos pasienter med lipodystrofi. Men tilstanden er meget sjelden, og jeg er ikke kjent med at vurdering av denne behandlingen er etterspurt i klinikken.

- Kunnskapen kommer hovedsakelig fra ikke-randomiserte kliniske studier av effekter på mål som HbA1c og triglyseridnivå. Data fra slike studier tyder på at medikamentet kan gi betydelig reduksjon av blodsukker og hypertriglyseridemi. Men det finnes ikke studier av pasienter med denne tilstanden som viser at den ekstra gevinsten som dette medikamentet gir utover konvensjonell behandling av lipider og hyperglykemi, i vesentlig grad påvirker risikoen for harde endepunkter som kardiovaskulær sykdom eller diabetiske senkomplikasjoner. Ettersom tilstanden er meget sjelden, vil studier av effekt på slike harde endepunkter være vanskelig å gjennomføre.

- Etablerte alternativer av de metabolske forstyrrelsene ved lipodystrofi inkluderer statin- og fibratbehandling av dyslipidemi, og insulinbehandling og annen blodsukkersenkende behandling mot diabetes.

Samlet vurdering/prioritering: Ikke tilstrekkelig dokumentasjon til å gjennomføre en metodevurdering. Forenklet vurdering?

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Foreligger ikke noen nasjonal faglige retningslinje.

Finansieringsdivisjonen: Nytt virkestoff. Finansieringsansvaret plasseres hos RHF-ene 01.10.2020.

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Metreleptin (Myalepta) til behandling av lipodystrofi

1.1 Oppsummering

Metoden omfatter et nytt virkestoff. Metoden har MT i Norge, EU og i USA og er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (1).

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: A16AA07
Virkestoffnavn: metreleptin
Handelsnavn: Myalepta
Legemiddelform: Pulver til injeksjonsvæske
MT-søker/innehaver: Novelon Therapeutics (1)

1.3 Type metode

☒ Legemiddel
☐ Diagnostikk
☐ Medisinsk utstyr
☐ Annet:
Genterapi/Vaksine

1.4 Finansieringsansvar

☒ Spesialisthelsetjenesten
☐ Folketrygd: blåresept
☐ Kommune
☐ Annet:

1.5 Fagfelt i MedNytt

Endokrinologi,
hormonsykdommer

1.6 Bestillingsanbefaling

Metodevurderinger

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

Kommentar:

1.7 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

Lipodystrofi (LD) tilhører en gruppe svært sjeldne syndromer som kjennetegnes av tap av fettvev, spesielt under huden. Tap av fettvev orårsaker et underskudd i hormonet leptin som kan variere fra tilnærmet fullstendig tap (generalisert), til tap av fett i bare noen deler av kroppen (partiell). Uten tilstrekkelig fettvev eller leptin, reduseres kroppens evne til regulering av energibruk og energilagring, noe som resulterer i alvorlige abnormaliteter i metabolismen. (2,3).

Det er estimert at 0,1 av 10 000 pasienter er aktuelle for metoden i Europa (3).

Dagens behandling

Det finnes ingen etablert behandling for LD (3). En fettfattig diett med lavt kaloriinnhold er sterkt anbefalt. Leptinterapi brukes for tiden eksperimentelt for å forbedre glykemisk kontroll og hypertriglyderidemi hos pasienter med generalisert, og noen former for partiell LD.

Virkningsmekanisme

Metreleptin er en analog av det humane hormonet leptin, som produseres i fettvev og påvirker reguleringen av kroppsvekt. Metreleptin etterligner de fysiologiske virkningene til leptin ved å binde seg til og aktivere den humane leptinreseptoren som er en del av klasse 1 cytokinreseptorfamilien som aktiverer JAK/STAT-medierte signalveier (3).

Godkjent indikasjon

Metreleptin er indisert som tillegg til kosthold som erstatningsterapi for å behandle komplikasjoner ved leptinmangel hos pasienter med lipodystrofi (LD):

- med bekreftet medfødt generalisert LD (Berardinelli-Seip syndrom) eller ervervet generalisert LD (Lawrence syndrom) hos voksne og barn fra 2 år og eldre
- med bekreftet familiær partiell LD eller ervervet partiell LD (Barraquer-Simons syndrom), hos voksne og barn fra 12 år og eldre der standardbehandlinger har mislyktes i å oppnå adekvat metabolsk kontroll.

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

[Dersom metoden dreier seg om companion diagnostics, skriver FHI om testen her]

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

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst en klinisk studie

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter 6 til 70 år med partiell eller generalisert lipodystrofi (N=25)	Leptin injisert to ganger daglig	Placebo (sukkerpille)	Endringer i fastende serumtriglyserider etter fire måneder	NCT00896298 Fase II og III	Resultater foreligger
Pasienter 6 måneder og eldre med lipodystrofi (N=103)	Metreleptin		Prosentandel glykosylert hemoglobin ved baseline, 6 måneder og 12 måneder etter behandling med metreleptin.	NCT00025883 Enarmet åpen 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 (4).
Metodevarsel	Det foreligger minst et relevant metodevarsel (5).

4. Referanser

1. Metreleptin: Specialist Pharmacy Service, NHS. [oppdatert 18. april 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/metreleptin>
2. Seip-Berardinelli-syndrom. Store norske leksikon [oppdatert: 10. mars 2020]. Tilgjengelig fra: <https://snl.no/Seip-Berardinelli-syndrom>
3. Orphan Maintenance Assessment Report: Myalepta (metreleptin). European Medicines Agency [oppdatert 30. july 2018]. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/myalepta-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf
4. Gupta N, et al. (2017). Clinical Features and Management of Non-HIV-Related Lipodystrophy in Children: A Systematic Review. J Clin Endocrinol Metab. 102(2):363-374.
5. Metreleptin for treating lipodystrophy (ID861). National Institute for Health and Care Excellence. [oppdatert 2. April 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-hst10011>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
06.09.2017	Laget metodevarsel
19.06.2020	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av 19.06.2020 Oppdatert finansieringsansvar Oppdatert MT status
DD.MM.AAAA	Endret status for metoden

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):

AMRYT PHARMACEUTICALS DAC

Name of proposal contact:

Fleur Taylor
Representative in Norway – Karolina Fetingyte

Telephone number:

Fleur Taylor +44791534703
Karolina Fetingyte +4550176214

E-mail address:

Fleur Taylor fleur.taylor@amrytpharma.com
Karolina Fetingyte k.fetingyte@grynumberhealth.com (direct contact)

Date and locality:

4th June, 2020, Dublin

1. Proposer's title on the proposal: *

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

Metreleptin (Myalepta) for patients with lipodystrophy (LD)

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

Myalepta is a recombinant human leptin analogue in the form of a powder for solution for self-administered subcutaneous injection. Myalepta is indicated as an adjunct to diet as a replacement therapy to treat the complications of leptin deficiency in lipodystrophy (LD) patients:

- with confirmed congenital generalized LD (*Berardinelli-Seip syndrome*) or acquired generalized LD (*Lawrence syndrome*) in adults and children 2 years of age and above
- with confirmed familial partial LD or acquired partial LD (*Barraquer-Simons syndrome*), in adults and children 12 years of age and above for whom standard treatments have failed to achieve adequate metabolic control.

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?

There is no curative therapy for lipodystrophy (LD), the current best supportive care is to manage the metabolic complications of LD with lifestyle modification (i.e. diet and exercise) and conventional pharmacotherapy for specific symptomatic treatment (e.g. anti-hyperglycemic and lipid-lowering medications). Conventional pharmacotherapy is unlicensed in LD.

Myalepta is licensed as an adjunct to diet as a replacement therapy to treat the complications of leptin deficiency in lipodystrophy patients.

Lipodystrophy patients are generally refractory to conventional treatments, especially anti-hyperglycaemic agents, resulting in the use of very high insulin doses. This leaves patients at higher risk of disease complications across multiple organs and premature mortality.

In NIH studies 991265/20010769, GL patients treated with Myalepta were able to stop background therapy for diabetes (41% insulin, 22% OAD) and hypertriglyceridemia (24%).

4. This proposal concerns:

	Yes	No
A brand new and innovative health technology	☒	☐
A new application, or a new indication for an established method	☐	☒
A comparison between several methods	☐	☒
A technology that is already in use	☒	☐
If yes – technology used in clinical practice	☒	☐
If yes – technology used in research/clinical trials	☐	☒
A re-evaluation of technology used in clinical practice	☐	☒

The technology is relevant for disinvestment

☐
☒

“Please include further details about any use of the technology”

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

Pharmaceutical

☒

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

☐

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

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

☐

Procedure

☐

Screening

☐

Highly specialized services / national offers

☐

Organization of the health services

☐

Other (describe)

☐

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

6. Application of the technology:

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

Myalepta is indicated as an adjunct to diet as a replacement therapy to treat the complications of leptin deficiency in lipodystrophy (LD) patients:

- with confirmed congenital generalized LD (Berardinelli-Seip syndrome) or acquired generalized LD (Lawrence syndrome) in adults and children 2 years of age and above
- with confirmed familial partial LD or acquired partial LD (Barraquer-Simons syndrome), in adults and children 12 years of age and above for whom standard treatments have failed to achieve adequate metabolic control.

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?	☒	☐

In Norway, there are currently 3 patients diagnosed with GL. No patients have been diagnosed with PL.

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

Yes No

☐ ☒

There are no specific guidelines in Norway for the treatment of lipodystrophy.

However, there are multi national and multi-society guidelines „The Diagnosis and Management of Lipodystrophy Syndromes: A Multi-Society Practice Guideline“ by R.Brown 2016

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)?)

Key medical specialists involved in diagnosis and management of lipodystrophy include endocrinologists and pediatric endocrinologists. Diabetologists, cardiologists, lipidologists, hepatologists, dieticians etc. may also be involved.

There are 3 diagnosed generalized lipodystrophy (GL) patients in Norway

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

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

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

Patients: 3 patients with generalised lipodystrophy.

Intervention: Metreleptin (Myalepta) powder for solution for subcutaneous injection.

Comparison: Myalepta is the first leptin replacement therapy and the only authorised treatment which addresses the multiple complications of leptin deficiency in lipodystrophy.

Outcome: Improvements in hypertriglyceridemia, glycaemic control and liver volume.

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

Metreleptin (recombinant human methionyl leptin) is an analogue of the human hormone leptin with the addition of a methionine residue at its amino terminus leading to a prolonged half-life. Lipodystrophy is an ultra-rare but potentially life-threatening disease characterised by complete or partial loss or absence of subcutaneous adipose tissue which causes two major issues: a reduction of the fat storage capacity as well as leptin deficiency. As a consequence, lipodystrophy patients suffer from ectopical fat accumulation in non-adipose tissues such as the liver and the musculature. The storage of free fatty acids in organs and the musculature is lipotoxic and leads to severe organ damage and insulin resistance. Adipose tissue, the primary source for leptin, plays a key role in energy metabolism and insulin sensitivity through the control of lipid and glucose metabolism, which is regulated via the secretion of leptin (1).

Metreleptin binds to and activates the human leptin receptor, belonging to the Class I cytokine family of receptors, these signals through the JAK/STAT transduction pathway. It acts via multiple mechanisms to decrease glucose, triglyceride and other lipid intermediates, thus reducing their accumulation in tissues such as liver and muscle and ameliorating severe insulin resistance. As such, this improves hyperglycaemia and hypertriglyceridaemia (2), and thus reducing the risk and slowing the progression of associated diseases and complications such as heart disease, liver disease, renal failure, pancreatitis and insulin resistance.

The current management paradigm for patients with lipodystrophy has been focused upon symptom management via standard of care including diet and exercise, conventional therapies for hyperglycaemia and hypertriglyceridaemia. Lipodystrophy patients are usually refractory to conventional treatments, especially anti-hyperglycaemic agents, resulting in the use of very high insulin doses. This leaves patients at higher risk of disease complications across multiple organs and premature mortality.

Metreleptin has the potential to provide significant benefit to patients with lipodystrophy compared with existing symptomatic treatments because it is the first and only licenced treatment that addresses the cause of the underlying disease (i.e. leptin deficiency). Metreleptin is a leptin analogue, replacing leptin in the body, restoring metabolic pathways, and thus increasing fat breakdown in the blood, muscles and liver, thereby correcting some abnormalities in patients with lipodystrophy including insulin resistance and organ damage (2). As such, metreleptin holds the potential to halt and slow disease progression, reducing the risk of complications such as pancreatitis and premature mortality.

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

Lipodystrophy is an ultra-rare, complex, and clinically heterogenous disorder associated with severe metabolic comorbidities including hard to treat diabetes, hypertriglyceridaemia, and organ damage which can lead to premature mortality, and other co-morbidities such as insatiable hunger, pain, fatigue and reduced quality of life (1,4). It is characterised by complete or partial loss or absence of subcutaneous adipose tissue (1,3,4) resulting in reduced fat storage capacity and leptin deficiency. As a consequence, patients experience a complex range of conditions, including ectopic fat accumulation in non-adipose tissues, such as organs (e.g. liver, heart, pancreas) and muscles, insulin resistance and severe hypertriglyceridaemia (1,4,5). Patients are, as a result, at high risk of developing life-threatening complications across multiple organs such as pancreatitis and organ failure and premature mortality (4,5). In a systematic review, the mean age of death is 12.5 years for patients with Congenital Generalised Lipodystrophy (CGL), 32.2 years for Acquired Generalised Lipodystrophy (AGL), 27.8 years for Familial Partial Lipodystrophy (FPL) and 22.7 years for Acquired Partial Lipodystrophy (APL) (5).

Leptin is produced by adipose tissue and plays an essential role in energy homeostasis, neuro-endocrinology, and metabolism (4). Leptin deficiency manifests as a multitude of metabolic defects such as insulin resistance and hyperglycaemia leading to hard-to-treat diabetes and hypertriglyceridaemia (6). These metabolic defects are distressing, severely affecting patients' quality of life, and can lead to further, potentially life-threatening, complications such as cardiovascular disease, nephropathy, kidney disease, pancreatitis and liver conditions such as non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), steatohepatitis and cirrhosis (3,7).

As well as facing the multiple complications associated with the disease, people affected by lipodystrophy suffer from uncontrollable hunger, an altered physical appearance which many patients suggest can be even more distressing for patients than metabolic complications such as insulin resistance and diabetes.

Lipodystrophy poses a severe impact on quality of life and reduces life expectancy, with some patients not living past childhood.

Expected effect

Sustained improvements in hypertriglyceridaemia, glycaemic control and liver volume.

A minimum clinical response was defined by the European Medicines Agency (EMA) and is addressed in the SmPC as at least:

- 0.5% HbA1c reduction and/or 25% reduction in insulin requirements and / or
- 15% reduction in triglycerides (TGs)

Metreleptin has been shown to improve metabolic status such as high triglyceride and HbA1c levels unresponsive to other treatments. In the NIH studies 991265/20010769, clinically meaningful and statistically significant improvements in HbA1c were demonstrated in addition to baseline therapy: mean actual change in HbA1c from Baseline to Month 12 was -2.2% ($p < 0.001$) for Generalised Lipodystrophy (GL) patients and -0.9% ($p < 0.001$) for patients in the Partial Lipodystrophy (PL) subgroup, corresponding to indicated PL population for metreleptin. HbA1c reductions of this magnitude are associated with significant reductions in clinical complications associated with hyperglycaemia; results of the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) conducted in over 4,500 patients showed that each 1% reduction in HbA1c was associated with a statistically significant 21% reduction in risk of death due to diabetes, 14% reduction in risk for myocardial infarction, and 37% reduction in risk for microvascular complications. By extension, the HbA1c reductions achieved by metreleptin treatment reduces the risk of the micro and macrovascular complications associated with diabetes, thereby improving the QoL of patients.

Elevated triglyceride levels are a known risk factor for cardiovascular disease and pancreatitis. Metreleptin was associated with clinically meaningful and statistically significant improvements in hypertriglyceridaemia: the mean percent change in triglycerides from Baseline to Month 12 was -32.1% ($p = 0.001$) for the GL group and -37.4% ($p < 0.001$) in the PL subgroup (excluding one outlying noncompliant patient). These improvements in triglyceride levels are likely to reduce the risk of developing cardiovascular disease and have been shown to dramatically reduce the risk of pancreatitis.

The improvements in HbA1c and triglycerides occurred in some patients despite reductions in or even discontinuation of the use of antidiabetic medications (insulin, orally administered agents, or both) and/or lipid lowering medications. This suggests metreleptin offers the potential to reduce the burden of diabetes and/or hypertriglyceridaemia management itself, on both the patient (e.g. reducing pill burden) and the health service.

Metreleptin is also associated with improvements in lipodystrophy associated liver disease. Significant improvements in steatosis, ballooning injury and non-alcoholic steatohepatitis (NASH) scores have been reported as a result of metreleptin (6). NASH, a frequent condition in lipodystrophy patients, is commonly associated with elevated measurements of liver function, such as ALT, AST and liver volume. Thus, these markers are useful surrogates for NASH. Accordingly, metreleptin is associated with reductions in ALT, AST and liver volume.

Safety

The EMA EPAR reports the overall safety profile of metreleptin is considered acceptable (2)

The most frequently occurring adverse reactions from the clinical studies were hypoglycaemia (14%) and weight decreased (17%).

Key risks associated with Myalepta include:

- Hypoglycaemia with concomitant use of insulin and other anti-diabetics.

Metreleptin may decrease insulin resistance in diabetic patients, resulting in hypoglycaemia in patients with lipodystrophy and co-existing diabetes. Hypoglycaemia, deemed as related to metreleptin treatment, occurred in 14.2% of patients studied. All reports of hypoglycaemia in patients with GL and in the PL subgroup, have been mild in nature with no pattern of onset or clinical sequelae. Generally the majority of events could be managed by food intake with only relatively few modifications of anti-diabetic medicine dosage occurring (2).

- Acute pancreatitis associated with abrupt discontinuation of Myalepta.

One of the primary metabolic abnormalities in patients with lipodystrophy is severe hypertriglyceridaemia, which can result in life-threatening bouts of acute pancreatitis. In study NIH 991265/20010769, where medical history was more consistently recorded than in study FHA101, 31% of patients (33 of 107) reported a history of pancreatitis .

Across the 148 patients included in both lipodystrophy studies, 6 (4%) patients (4 with GL and 2 with PL), experienced treatment-emergent pancreatitis. All patients had a history of pancreatitis and hypertriglyceridaemia so were predisposed to recurrent episodes of recurrent pancreatitis. One of the patients who developed septic shock concurrent with pancreatitis died; the other 5 patients recovered and continued treatment (2). Abrupt interruption and/or non-compliance with metreleptin dosing was suspected to have contributed to the occurrence of pancreatitis in several of these patients. The mechanism for pancreatitis in these patients was presumed to be return of hypertriglyceridaemia and therefore increased risk of pancreatitis in the setting of discontinuation of effective therapy for hypertriglyceridaemia (2).

- Unplanned pregnancy due to improvement of hormonal dysfunction with Myalepta.
- Medication errors as a result of reconstitution or administration.
- Potentially Serious Adverse Drug Reactions, including T cell lymphomas, serious and severe infections secondary to neutralising antibodies and hypersensitivity reactions (2,9).

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

3 GL patients diagnosed in Norway

Consequences for resource use in the public health service

“Click in the field and type”

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

“Click in the field and type”

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

1. Rodriguez A.J., Mastronardi C.A., Paz-Filho G.J. New advances in the treatment of generalized lipodystrophy: Role of metreleptin. *Ther Clin Risk Manage.* 2015;11((Rodriguez A.J.) Department of Medicine, Monash Medical Centre, Clayton, VIC, Australia):1391–400.
2. Myalepta : EPAR - Product Information [Internet]. European Medicines Agency Europe; 2018 [cited 2020 Jan 15]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/myalepta-epar-product-information_en.pdf
3. Rodríguez AJ, Neeman T, Giles AG, Mastronardi CA, Paz Filho G. Leptin replacement therapy for the treatment of non-HAART associated lipodystrophy syndromes: a meta-analysis into the effects of leptin on metabolic and hepatic endpoints. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2014 Nov;58(8):783–97.
4. Rebecca J. Brown, David Araujo-Vilar, Pik To Cheung, David Dunger, Abhimanyu Garg, Michelle Jack, Lucy Mungai, Elif A. Oral, Nivedita Patni, Kristina I. Rother, Julia von Schnurbein, Ekaterina Sorkina, Takara Stanley, Corinne Vigouroux, Martin Wabitsch, Rachel Williams, Tohru Yorifuji. The Diagnosis and Management of Lipodystrophy Syndromes: A Multi-Society Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2016; 101 (12): 4500–4511.
5. Gupta N., Asi N., Farah W., Almasri J., Barrionuevo P., Alsawas M., et al. Clinical features and management of non-HIV-related lipodystrophy in children: A systematic review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(2):363–74.
6. Kassai A, Muniyappa R, Levenson A, Walter M, Abel B, Ring M, et al. Effect of leptin administration on circulating apolipoprotein CIII levels in patients with lipodystrophy. *Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2016;101(4):1790-1797.
7. Safar Zadeh E., Lungu A.O., Cochran E.K., Brown R.J., Ghany M.G., Heller T., et al. The liver diseases of lipodystrophy: The long-term effect of leptin treatment. *J Hepatol.* 2013;59(1):131–7.
8. Brown R.J., Oral E.A., Cochran E., Araújo-Vilar D., Savage D.B., Long A., et al. Long-term effectiveness and safety of metreleptin in the treatment of patients with generalized lipodystrophy. *Endocrine.* 2018;60(3):479–89.
9. Deeks E. Metreleptin in lipodystrophy: a profile of its use. *Drugs & Therapy Perspectives.* 2019;35:201–208.
10. Oral EA, Gorden P, Cochran E, Araújo-Vilar D, Savage DB, Long A, Fine G, Salinardi T, Brown RJ. Long-term effectiveness and safety of metreleptin in the treatment of patients with partial lipodystrophy. *Endocrine.* 2019;64(3):500-511.

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

AMRYT PHARMACEUTICAL DAC

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

Myalepta was granted a marketing authorization under exceptional circumstances by the European Medicines Agency (EMA) on the 29 July 2018

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

Metreleptin (recombinant human methionyl leptin) is an analogue of the human hormone leptin with the addition of a methionine residue at its amino terminus leading to a prolonged half-life. Lipodystrophy is an ultra-rare but potentially life-threatening disease characterised by complete or partial loss or absence of subcutaneous adipose tissue which causes two major issues: a reduction of the fat storage capacity as well as leptin deficiency. As a consequence, lipodystrophy patients suffer from ectopical fat accumulation in non-adipose tissues such as the liver and the musculature. The storage of free fatty acids in organs and the musculature is lipotoxic and leads to severe organ damage and insulin resistance. Adipose tissue, the primary source for leptin, plays a key role in energy metabolism and insulin sensitivity through the control of lipid and glucose metabolism, which is regulated via the secretion of leptin. (1)

Metreleptin binds to and activates the human leptin receptor and signals through the JAK/STAT transduction pathway. It acts via multiple mechanisms to decrease glucose, triglyceride and other lipid intermediates, thus reducing their accumulation in tissues such as liver and muscle and ameliorating severe insulin resistance. As such, this improves hyperglycaemia and hypertriglyceridaemia (2), and thus reducing the risk of pancreatitis and slowing the progression of associated diseases and complications such as heart disease, liver disease, renal failure and insulin resistance.

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)

Proposer (Amryt) has financial interest in the matter and interest to provide the treatment for ultra-orphan disease patients. No potential conflicts of interests.

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 ID2020_039: Metreleptin (Myalepta) til behandling av lipodystrofi	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Forut for denne forespørselen hadde jeg ikke kunnskap om denne behandlingen, og jeg har ikke klinisk erfaring eller forskningserfaring med dette medikamentet.
Er det klinisk behov for metoden?	Enkelte pasienter med lipodystrofi vil ha nytte av og behov for en mer effektiv behandling av de metabolske konsekvensene av lipodystrofi. Men omfanget av slike pasienter er svært lite; i søknaden anslås at det gjelder 3 pasienter i Norge.
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Ingen.
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Dette er et relativt nytt medikament som har vist å ha effekt på bl.a. glukose- og triglyseridnivå hos pasienter med lipodystrofi. Men tilstanden er meget sjelden, og jeg er ikke kjent med at vurdering av denne behandlingen er etterspurt i klinikken.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Kunnskapen kommer hovedsakelig fra ikke-randomiserte kliniske studier av effekter på mål som HbA1c og triglyseridnivå. Data fra slike studier tyder på at medikamentet kan gi betydelig reduksjon av blodsukker og hypertriglyseridemi, særlig ved generalisert lipodystrofi (referanse nr. 8 i søknaden). Men det finnes ikke studier av pasienter med denne tilstanden som viser at den ekstra gevinsten som dette medikamentet gir utover konvensjonell behandling av lipider og hyperglykemi, i vesentlig grad påvirker risikoen for harde endepunkter som kardiovaskulær sykdom eller diabetiske senkomplikasjoner. Ettersom tilstanden er meget sjelden, vil studier av effekt på slike harde endepunkter være vanskelig å gjennomføre.
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Etablerte alternativer av de metabolske forstyrrelsene ved lipodystrofi inkluderer statin- og fibratbehandling av dyslipidemi, og insulinbehandling og annen blodsukkersenkende behandling mot diabetes.
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Bjørn Olav Åsvold	Avdelingssjef	Avd. for endokrinologi, St. Olavs hospital

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

Ikke tilstrekkelig dokumentasjon til å gjennomføre en metodevurdering.
Forenklet vurdering?

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2020_039

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 ☒, blir plassert 1.10.2020 NEI ☐

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

Definert orphan drug, nytt virkestoff

Saksnummer 119-20 Oppsummering fra sekretariatet

ID2020_040_Nitisinone (Orfadin) til behandling av alkaptonuri hos voksne (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet

- Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse.
- Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA. Er under vurdering hos EMA.
- Nitisinone er en kompetitiv hemmer av et enzym som er viktig for nedbrytning av aminosyren tyrosin.
- Alkaptonuri er en sjelden, recessivt arvelig stoffskiftesykdom hvor kroppen mangler et funksjonelt enzym som gjør at aminosyrene tyrosin og fenylalanin ikke brytes fullstendig ned.
- Estimert insidens er oppgitt til 1:250 000 til 1:1 000 000. Det er usikkert hvor mange norske pasienter som vil være aktuelle for metoden.
- Det finnes ingen godkjent behandling per i dag. Smertestillende og anti-inflammatoriske medikamenter brukes for behandling av leddsmerter, men mange av pasientene vil trenge kirurgisk behandling (bytte av ledd).
- Administreres peroralt (kapsler).
- Identifisert en randomisert, åpen fase III studie estimert ferdig februar 2020, ikke publiserte resultater.
- Statens legemiddelverk foreslår en forenklet metodevurdering.

Innspill fra firma (hele innspillet vedlagt):

- Innspill fra Swedish Orphan Biovitrum, Sobi.
- Har MT for behandling av arvelig tyrosinemi type 1 (HT-1) i kombinasjon med diettmessig restriksjon av tyrosin og fenylalanin.
- Legemiddelet er ikke i bruk i Norge i dag for alkaptonuri, men for HT-1.
- Orfadin har gått av patent. Det finnes to generiske alternativ og det er innført trinnpris.
- Metoden omfatter en svært begrenset pasientgruppe, det anslås at dette vil være et behandlingsalternativ for et par-tre voksne pasienter.
- Dosen som benyttes ved alkaptonuri er lavere enn ved HT-1.
- På bakgrunn av at metoden gjelder få pasienter og at det finnes generiske alternativer, ser ikke firma at det er meningsfullt å legge ned mye tid og ressurser i å utarbeide dokumentasjon for metodevurdering.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen

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

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen

Helse Midt Norge RHF:

Faglig innspill:

Det finnes ingen behandling for alkaptonuri utover diettbehandling, som ofte ikke er tilstrekkelig. Alkaptonuri kan gi betydelige leddproblemer med artritt og behov for protesekirurgi; det er behov for bedre behandling for tilstanden. Alkaptonuri er imidlertid meget sjelden. Er ikke kjent med at en slik behandling er etterspurt i klinikken, har ikke pasienter med tilstanden i avdelingen. Medikamentet synes å være meget effektivt i å redusere urinutskillelsen av homogentisinsyre. Antakelig ikke kunnskap til å vurdere effekten av medikamentet på de kliniske konsekvensene av alkaptonuri. En randomisert studie publisert i 2011 kunne ikke vise at behandlingen hadde effekt på leddbevegelighet hos pasienter med alkaptonuri som allerede hadde utviklet artritt (Introne WJ et al., Mol Genet Metab 2011;103(4):307-14), men det utelukker ikke at langtids forebyggende behandling på et tidligere stadium kan forhindre de kliniske konsekvensene av alkaptonuri.

Samlet vurdering/prioritering: Støtter SLV sin anbefaling om en forenklet vurdering

Innspill fra Helsedirektoratet (hele innspillet vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer påvirkes.

Finansieringsdivisjonen: RHF-ene har finansieringsansvaret fra 1.2.2019. Overført fra folketrygden, ikke metodevurdert tidligere, dette er en ny indikasjon.

Metodevarsel			
1. Status og oppsummering			
Nitisinone (Orfadin) til behandling av alkaptonuri hos voksne.			
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	1.3 Type metode	1.4 Finansieringsansvar	1.5 Fagfelt i MedNytt
ATC-kode: A16AX04 Virkestoffnavn: Nitisinone Handelsnavn: Orfadin Legemiddelform: Kapsel MT-søker/innehaver: Swedish Orphan biovitrum	☒ Legemiddel ☐ Diagnostikk ☐ Medisinsk utstyr ☐ Annet: <i>Genterapi/Vaksine</i>	☒ Specialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd: blåresept ☐ Kommune ☐ Annet:	Endokrinologi
1.6 Bestillingsanbefaling		1.7 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 ☐ Etiske 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: Alkaptonuri er en sjelden, recessivt arvelig stoffskiftesykdom hvor kroppen mangler et funksjonelt enzym som gjør at aminosyrene tyrosin og fenylalanin ikke brytes fullstendig ned (2,3). Dette skyldes en mutasjon i genet som koder for enzymet homogentisat-1,2-dioksygenase (HDG). HDG katalyserer normalt nedbrytningen av homogentisinsyre (HGA), som er et mellomprodukt i tyrosinmetabolismen. Ved alkaptonuri stopper derfor nedbrytningen av tyrosin opp ved dannelsen av HGA. HGA skilles ut via nyrene med urinen, men kan også avleires i bindevev og brusk. Tilstanden gir en unormalt mørk urin, og ved langvarig eksponering for oksygen kan urinen bli svart. Foruten mørk urin forekommer vanligvis ikke andre symptomer før i voksen alder. Berørte individer kan da utvikle en tilstand kalt «ochronosis» som karakteriseres av en grå-blå eller grå-svart pigmentering av brusk og bindevev (4). Over tid kan akkumulering av HGA gi skjørhet og svekket funksjon i sener, leddbånd og bein. Langvarig alkaptonuri fører til kroniske leddsmerter og betennelser (leddgikt), spesielt i ryggraden og store ledd. Sykdommen kan også gi opphav til problemer i hjerte og nyrer. Diagnosen stilles basert på det kliniske bildet og tilstedeværelse av HGA i urinen (3,4).

Alkaptonuri er en sjelden arvelig sykdom med en estimert insidens på 1:250 000 til 1:1 000 000 (4,5,6). I UK er det 64 registrerte tilfeller, mens det i Sverige kun er et fåtall kjente tilfeller (5,6). Det er usikkert hvor mange norske pasienter som vil være aktuelle for metoden.

Dagens behandling: Alkaptonuri er en livslang tilstand hvor det på nåværende tidspunkt ikke finnes en godkjent behandling eller kur. Behandlingen er i stedet rettet mot de spesifikke symptomene som er tilstede på individnivå. Smertestillende og anti-inflammatoriske medikamenter brukes for behandling av leddsmerter, men mange av pasientene vil trenge kirurgisk behandling (bytte av hofte, kne eller skulderledd). Begrenset inntak av proteiner i dietten, samt høye doser av vitamin C er andre alternativer som blir benyttet, men vist seg lite effektive over tid (3,4).

Virkningsmekanisme	Nitisinone er en kompetitiv hemmer av 4-hydroksyfenylpyruvatdioksygenase, et enzym som er viktig for nedbrytning av aminosyren tyrosin. Ved å hemme nedbrytningen av tyrosin på et tidligere stadiet hos pasienter med alkaptonuri forhindres opphopning av det skadelige mellomproduktet homogentisinsyre. Nitisinone er formulert som kapsler og administreres peroralt (3,6,7).
Tidligere godkjent indikasjon	Behandling av voksne og barn i alle aldre med bekreftet diagnose på hereditær tyrosinemi type 1 (HT-1) i kombinasjon med diettmessig restriksjon av tyrosin og fenylalanin.
Mulig indikasjon	Behandling av voksne pasienter med alkaptonuri
Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics	☐ Metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis) ☒ Metoden vil ikke medføre bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis) Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst en klinisk studie [SONIA 2- randomisert, åpen studie].

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter over 25 år diagnostisert med alkaptonuri (Estimert n=140)	Nitisinone 10 mg daglig	Ingen behandling	24 t måling av homogentisinsyre (HGA) i urinen etter 12 måneder	SONIA 2 NCT01916382 Fase 3	Estimert avsluttet februar 2020. Studieresultater ikke publisert.

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Ingen relevante identifisert
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Ingen relevante identifisert
Metodevarsel	- Det foreligger minst et relevant metodevarsel (3,5).

4. Referanser

1. Committee for medicinal products for human use (CHMP), Agenda for the meeting on 23-26 March 2020, EMA. Tilgjengelig fra https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-23-26-march-2020-meeting_en.pdf
2. Alkaptonuri: Store Medisinske Leksikon [oppdatert 6. november 2014]. Tilgjengelig fra <https://sml.snl.no/alkaptonuri>
3. Nitisinone for Alkaptonuria: NIHR Innovation Observatory [oppdatert august 2019]. Tilgjengelig fra <http://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/2019/08/13330-Nitisinone-for-Alkaptonuria-V1.0-AUG2019-NON-CONF.pdf>
4. Alkaptonuria: National Organization for Rare Disorders (NORD) [oppdatert 2017]. Tilgjengelig fra <https://rarediseases.org/rare-diseases/alkaptonuria/>
5. Nitisinone: Specialist Pharmacy Service, NHS. [oppdatert 19. september 2019]. Tilgjengelig fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/nitisinone/>
6. Alkaptonuri: Sosialstyrelsen [oppdatert 07. Desember 2017]. Tilgjengelig fra <https://www.sosialstyrelsen.se/stod-i-arbetet/sallsynta-halsotillstand/alkaptonuri/>
7. Prepratomtale Orfadin: Statens legemiddelverk. Tilgjengelig fra https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/orfadin-epar-product-information_no.pdf

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
22.05.2020	Laget metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

Innspillskjema for legemidler

Opplysninger fra leverandør / produsent

Leverandøren/produsenten har anledning til å komme med tilleggsopplysninger til en metode (forslag/metodevarsel) som er foreslått for nasjonal metodevurdering før den behandles av Bestillerforum RHF. Bruk dette skjema for å gi innspill til forslag/metodevarsler på metoder som har status «Forslag mottatt/åpent for innspill». Det er frivillig å fylle ut skjemaet.

Innsendte skjema vil bli publisert i sin helhet på nyemetoder.no. Dersom det er nødvendig informasjon for utfylling av skjemaet som ikke kan offentliggjøres ta kontakt med sekretariatet for innsending.

Jeg er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet (kryss av): ☒

Jeg har fylt ut siste punktet «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av): ☒

Hvilken metode gjelder det	
Metodens ID nummer*:	ID2020_025
Metodens tittel:	Nitisinone (Orfadin) til behandling av alkaptonuri hos voksne.

*ID2016_XX

Navn på leverandør / produsent:	Swedish Orphan Biovitrum (Sobi)
Organisasjonsnummer:	976313682191
Vi er leverandør av følgende legemiddel på det norske markedet:	Orfadin® (nitisinon)
Kontaktperson med kontaktinformasjon:	Katrine L. Føland, katrine.foland@sobi.com

Foreligger det Markedsføringstillatelse i Norge? Ja
I så fall: Tidspunkt for Markedsføringstillatelse: 21. februar 2005 Godkjent indikasjon: «Behandling av voksne og barn i alle aldre med bekreftet diagnose på hereditær tyrosinemi type 1 (HT-1) i kombinasjon med diettmessig restriksjon av tyrosin og fenylalanin.»

Er legemidlet i bruk i Norge i dag? Ikke for denne aktuelle metoden (AKU), men ved HT-1
Hvis legemidlet er i bruk: Fra hvilket tidspunkt har det vært i bruk: Nevn eventuelt(le) sted(er) det er i bruk:

Er legemidlet omtalt eller anbefalt i for eksempel nasjonale retningslinjer?
Vi er ikke kjent med at det finnes nasjonale retningslinjer.

Kjenner dere til om det er flere leverandører av legemidlet?

I så fall hvilke(n): Generisk nitisinon

- Nitisinone MDK Mendelikabs
- Nitisinone Dipharma

Eventuelle innspill til hoved-/ underproblemstilling i forslaget/metodevarslet?

Metoden omfatter en svært begrenset pasientgruppe.

Orfadin har gått av patent. Det finnes to generiske alternativ og det er innført trinnpris.

Finnes alternativer til legemidlet som er foreslått (dere er ansvarlig for)?

I så fall beskriv kortfattet:

Det finnes ikke farmakologisk behandling tilgjengelig foruten smertestillende (Ref.: National Health Service. Alkaptonuria. 2019. Available from: <https://www.nhs.uk/conditions/alkaptonuria/> [Accessed 25th June 2019])

Ingen helbredende behandling. Usikker effekt, men høye doser askorbinsyre (vitamin C) og diett som reduserer inntaket av fenyl-alanin og tyrosin forsøkes

(Ref.: <https://bindevessykdommer.no>)

Øvrige kommentarer

Ønsker dere å bidra med dokumentasjon som etterspørres dersom Bestillerforum RHF beslutter at det skal gjennomføres en metodevurdering på bakgrunn av forslaget/metodevarsel?

Alkaptonuri (AKU) er en sjelden, recessivt arvelig stoffskiftesykdom. Vi har ikke tall på antall pasienter i Norge, men basert på tidligere kommunikasjon med ekspertmiljøet kan vi anta at det er svært lavt – anslagsvis er det kun en håndfull AKU pasienter i Norge. Noen av disse er barn og faller dermed utenfor indikasjonssområdet for AKU, som er ≥ 18 år. Orfadin® (nitisinon) vil følgelig være et behandlingsalternativ for kun et par-tre voksne pasienter.

Pasienter med AKU vil benytte en vesentlig lavere dose (10 mg per dag) sammenlignet med pasienter med HT-1 (1 mg/kg/dag). Orfadin® (nitisinon) har gått av patent og det er innført trinnpris. Den årlige kostnaden per pasient basert på trinnpris (gjennomsnitt) vil være på 120.158 NOK. (329,2 per 10 mg kapsel * 365 dager)

På bakgrunn av at behandlingen kun vil være aktuell for svært få pasienter, og det i tillegg finnes generisk alternativ på markedet, ser ikke Sobi at det er meningsfullt å legge ned så mye tid og ressurser i å utarbeide et dokument for metodevurdering, som vil gjelde kanskje bare en pasient eller to.

Interesser og eventuelle interessekonflikter

-til den leverandør/produsent som sender inn dette innspill

Beskriv relasjoner eller aktiviteter som kan påvirke, påvirkes av eller oppfattes av andre å ha betydning for den videre håndteringen av metoden som foreslås metodevurdert. (Eksempel: Økonomiske interesser i saken.)

Beskriv kortfattet:

Sted, dato

Oslo 18. august 2020

Firmanavn:

Swedish Orphan Biovitrum, Sobi

Navn:

Katrine L. Føland

Katrine L. Føland

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 ID2020_040: Nitisinone (Orfadin) til behandling av alkaptonuri hos voksne.	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Forut for denne forespørselen hadde jeg ikke kunnskap om denne behandlingen, og jeg har ikke klinisk erfaring eller forskningserfaring med dette medikamentet.
Er det klinisk behov for metoden?	Det finnes ingen behandling for alkaptonuri utover diettbehandling, som ofte ikke er tilstrekkelig. Alkaptonuri kan gi betydelige leddproblemer med artritt og behov for protesekirurgi; det er således et behov for bedre behandling for tilstanden. Alkaptonuri er imidlertid meget sjelden; ved vår avdeling har vi ikke erfaring med 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.	Jeg er ikke kjent med at en slik behandling er etterspurt i klinikken; vi har ikke pasienter med alkaptonuri i vår avdeling. Jeg har ikke informasjon om antallet pasienter med alkaptonuri i Norge; i Sverige er kun et fåtall tilfeller kjent ifølge referanse nr. 6 i søknaden.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Medikamentet synes å være meget effektivt i å redusere urinutskillelsen av homogentisinsyre. Men det finnes, meg bekjent, ikke kunnskap til å vurdere effekten av medikamentet på de kliniske konsekvensene av alkaptonuri. En randomisert studie publisert i 2011 kunne ikke vise at behandlingen hadde effekt på leddbevegelighet hos pasienter med alkaptonuri som allerede hadde utviklet artritt (Introne WJ et al., Mol Genet Metab 2011;103(4):307-14), men det utelukker ikke at langtids forebyggende behandling på et tidligere stadium kan forhindre de kliniske konsekvensene av alkaptonuri.
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Diettbehandling er eneste alternativ, så vidt meg bekjent.

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

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Bjørn Olav Åsvold	Avdelingssjef	Avd. for endokrinologi, St. Olavs hospital

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

Støtter SLV sin anbefaling om en forenklet vurdering
--

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2020_040

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:

E-post:

Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.2.2019 NEI ☐

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

Overført fra folketrygden, ikke metodevurdert tidligere, dette er en ny indikasjon

Saksnummer 120-20 Oppsummering fra sekretariatet

ID2020_041_Bulevirtide som behandling av kronisk hepatitt D hos voksne pasienter med kompensert leversykdom (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet

- Metoden omfatter et nytt virkestoff.
- Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA. Er under vurdering hos EMA.
- Tilkjent orphan drug designation.
- Bulevirtide er et syntetisk 47-aminosyre N-myristoylert lipopeptid, avledet fra preS-regionen i hepatitt B viruset.
- Legemiddelet vil begrense virusets evne til å replisere og dermed redusere symptomene på infeksjon.
- Hepatitt D (HDV) forekommer bare i kombinasjon med at man er smittet med hepatitt B (HBV).
- I Norge er det ca. 25-30 000 personer som har en kronisk HBV infeksjon. Det er beregnet at ca. 4 % av de som er kroniske bærere av HBV også er infisert med HDV.
- Det finnes ingen spesifikk behandling for akutt hepatitt D. Pegylert interferon alfa har moderat effekt (hjelper ca. 30 %)
- Administreres som subkutan injeksjon.
- Det vises til to studier, en estimert avsluttet i 2023 (fase IIb studie) og en i 2025 (fase III studie).
- Statens legemiddelverk foreslår en hurtig metodevurdering med kostnad-nytte analyse.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen

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

Helse Vest RHF:

Faglig innspill: Har kunnskap om metoden fra presentasjon på EASL 2019 og litteratur. Det er klinisk behov for noen få pasienter. Bør prioriteres for metodevurdering med bakgrunn i at det finnes noen få HDV-pasienter med begynnende fibrose tross HBV-behandling, og uten effekt av interferon alfa monoterapi på kvantitativ HDV-PCR nivå eller transaminasenivå. Ingen etablerte alternativer unntatt interferon alfa monoterapi som kun har effekt på en mindre andel. Annet: Bulevertide blokkerer reseptor på overflaten av hepatocytene som brukes av både HBV og HDV slik at bulevertide potensielt kan ha betydning også i HBV-behandlingen. Fremtidige studier vil avklare dette. Oppgir litteraturreferanser.

Samlet vurdering/prioritering: Ønskelig med nasjonal metodevurdering.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen

NYE METODER

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen

Innspill fra Helsedirektoratet (hele innspillet vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer påvirkes.

Finansieringsdivisjonen: RHF har finansieringsansvar fra 1.6.2020. Nytt virkestoff mot Hepatitt D.

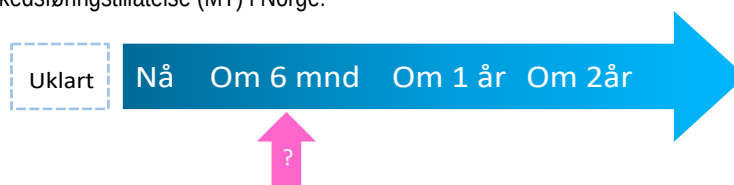


Bulevirtide ved behandling av kronisk hepatitt D hos voksne pasienter med kompensert leversykdom

Type metode: Legemiddel
Område: Infeksjon; Mage/tarm
Virkestoffnavn: Bulevirtide
ATC-kode: J05A
MT søker/innehaver: MYR GmbH (1)
Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten; Sykehus

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Metoden omfatter et nytt virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA). Metoden er tilkjent *orphan drug designation* – legemiddel for en sjelden sykdom. (1)

Beskrivelse av den nye metoden

Bulevirtide er et syntetisk 47-aminosyre N-myristoylert lipopeptid, avledet fra preS-regionen i hepatitt B viruset (2). Bulevirtide er laget av et protein som finnes i den ytre delen rundt hepatitt B viruset. Det er forventet at legemiddelet virker ved å knytte seg til og blokkere en reseptor som hindrer hepatitt B og hepatitt D viruset fra å trenge inn i levercellene. Ved å blokkere inngangen av hepatitt B og D viruset til levercellene vil legemiddelet begrense virusets evne til å replisere og dermed redusere symptomene på infeksjon. (3)

Bulevirtide administreres som en subkutan injeksjon (1).

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Hepatitt D viruset (HDV) er et ufullstendig RNA-virus som forekommer i kombinasjon med at man er smittet med hepatitt B viruset (HBV) og kan gi leverbetennelse. Smitteoverføring skjer i kombinasjon med smitte av hepatitt B (koinfeksjon) eller hos personer som er kroniske bærere av hepatitt B (superinfeksjon). Smitte skjer gjennom infisert blod eller kroppsvæsker (seksuell kontakt). Ved koinfeksjon med hepatitt B vil de fleste ikke få noen symptomer og kvitte seg med HBV og HDV, og ikke utvikle kronisk hepatitt. Ved superinfeksjon hos en med kronisk hepatitt B er det stor sannsynlighet for å utvikle kronisk hepatitt D. Symptomene er de samme som for hepatitt B og kan være influensalignende symptomer eller gulsott (ikterus), mørk urin og lys avføring. Sykdomsbildet kan variere fra godartet akutt hepatitt til fulminant hepatitt, og fra en asymptomatisk bærertilstand til raskt progredierende kronisk leversykdom. (4, 5)

I Norge er det ca. 25-30 000 personer som har en kronisk HBV infeksjon. De fleste er av disse er innvandrere som er smittet som barn i hjemlandet (4). Det er beregnet at ca. 4 % av de som er kroniske bærere av HBV også er infisert med HDV (4).

Dagens behandling

Det finnes ingen spesifikk behandling for akutt hepatitt D. Pegylert interferon alfa har moderat effekt (hjelper ca. 30 %) og gis som subkutane injeksjoner ukentlig i minst 48 uker. Bare en minoritet oppnår å bli kvitt HDV infeksjonen. Forebyggende behandling er vaksinasjon mot hepatitt B, som også beskytter mot hepatitt D (siden HDV bare forekommer i kombinasjon med HBV) (4).

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

- Ingen relevante identifisert

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

- Ingen relevante identifisert

Metodevarsler

Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel (1).

Klinisk forskning

De antatt viktigste studiene for vurdering av metoden er vist i tabellen under:

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgrupp e	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspek tiv resultater
Pasienter 18-65 år med kronisk hepatitt D (N=175)	Arm B: Daglige injeksjoner med bulevirtide på 2 mg i kombinasjon med ukentlige injeksjoner med peginterferon alfa-2a på 180 µg i 48 uker etterfulgt av daglige injeksjoner med bulevirtide på 2 mg i 48 uker og en ytterligere oppfølging på 48 uker. Arm C: Daglige injeksjoner med bulevirtide på 10 mg i kombinasjon med ukentlige injeksjoner med peginterferon alfa-2a på 180 µg i 48 uker etterfulgt av daglige injeksjoner med bulevirtide på 10 mg i 48 uker og en ytterligere oppfølging på 48 uker. Arm D: Daglige injeksjoner med bulevirtide på 10 mg i 96 uker og videre oppfølging i 46 uker.	Arm A: Ukentlige injeksjoner med peginterferon alfa-2a på 180 µg i 48 uker etterfulgt av en oppfølging på 48 uker	Sustained virological response 24 (SVR 24) defined as undetectable HDV RNA (HDV RNA < LLoD) at week 24 after the scheduled end of treatment (week 120 for arms B, C and D) [Time Frame: 24 weeks after the scheduled end of treatment]	NCT03852433 (Fase 2b – randomisert, åpen studie)	Påbegynt. Estimert avsluttet februar 2023.
Pasienter 18-65 år med kronisk hepatitt D (N=150)	Gruppe 1: Observasjon i 48 uker etterfulgt av daglige injeksjoner med bulevirtide på 10 mg i 96 uker og videre oppfølging i 96 uker. Gruppe 2: Daglig injeksjoner med bulevirtide på 2 mg i 144 uker og videre oppfølging i 96 uker. Gruppe 3: Daglige injeksjoner med bulevirtide på 10 mg i 144 uker og videre oppfølging i 96 uker.	Ingen	Undetectable (< LLoD) hepatitis Delta virus ribonucleic acid (HDV RNA) or decrease by $\geq 2 \log_{10}$ IU/ml from baseline and ALT normalization [Time Frame: 48 weeks]	NCT03852719 (Fase 3 – randomisert, åpen studie)	Rekruttering pågår. Estimert avsluttet februar 2025.

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

Klinisk effekt relativt til komparator	☒	Ny virkningsmekanisme/ nytt behandlingsprinsipp
Sikkerhet relativt til komparator	☒	Ny bivirkningsprofil
Kostnader/ressursbruk	☒	
Kostnadseffektivitet	☒	
Organisatoriske konsekvenser	☐	
Etikk	☐	
Juridiske konsekvenser	☐	
Annet	☐	

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	☒	Legemiddelverket foreslår kostnad-nytte analyse
Fullstendig metodevurdering	☐	

Hovedkilder til informasjon

1. Bulevirtide: Myrcludex · Hepatitis D infection in adult patients with compensated liver disease. (4. februar 2020). Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 19. februar 2020, fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/bulevirtide/>
2. European Medicines Agency, EMA (23. juli 2015). Hentet 19. februar 2020, fra https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/15/1500-public-summary-opinion-orphan-designation-synthetic-47-amino-acid-n-myristoylated-lipopeptide_en.pdf
3. European Medicines Agency, EMA. Hentet 19. februar 2020, fra <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3151500>
4. Norsk elektronisk legehåndbok (5. september 2018). Hentet 19. februar 2020, fra <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/magetarm/tilstander-og-sykdommer/lever/hepatitt-d/>
5. Folkehelseinstituttet (FHI) (19.april 2019). Hentet 19. februar 2020, fra <https://www.fhi.no/nettpub/smittevernveilederen/sykdommer-a-a/hepatitt-d/>

Dato for første publisering
Siste oppdatering

22.05.2020
22.05.2020

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 ID2020_041 Bulevirtide ved behandling av kronisk hepatitt D hos voksne pasienter med kompensert leversykdom	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Ingen fra klinikk eller forskning, kun fra presentasjon på EASL 2019, og fra fase 2-studier, samt oversiktsartikkel, se Litteratur.
Er det klinisk behov for metoden?	Ja, det gjelder kun noen få pasienter
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. Vi har noen få HDV-pasienter med begynnende fibrose tross HBV-behandling, og uten effekt av interferon alfa monoterapi på kvantitativ HDV-PCR nivå eller transaminasenivå.
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 bortsett fra interferon alfa monoterapi som kun har effekt på en mindre andel av pasientene.
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Bulevertide blokkerer reseptor på overflaten av hepatocytene som brukes av både HBV og HDV slik at bulevertide potensielt kan ha betydning også i HBV-behandlingen. Fremtidige studier vil avklare dette.

Litteratur:

Bogomolov P, Alexandrov A, Voronkova N, et al. Treatment of chronic hepatitis D with the entry inhibitor myrcludex B: First results of a phase Ib/IIa study. J Hepatol. 2016;65(3):490-498.
doi:10.1016/j.jhep.2016.04.016

Wedemeyer, Heiner & Schöneweis, et al. (2019). GS-13-Final results of a multicenter, open-label phase 2 clinical trial (MYR203) to assess safety and efficacy of myrcludex B in cwith PEG-interferon

Alpha 2a in patients with chronic HBV/HDV co-infection. Journal of Hepatology. 70. e81.
10.1016/S0618-8278(19)30141-0.

Asselah T, Loureiro D, Tout I, et al. Future treatments for hepatitis delta virus infection. Liver Int. 2020;40 Suppl 1:54-60. doi:10.1111/liv.14356

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Alexander Leiva	Overlege	Infeksjonsseksjonen/Medisinsk avdeling, Haukeland univ.sjukehus

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

Ønskelig med nasjonal metodevurdering.

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2020_040

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 1.6.2020 NEI ☐

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

Nytt virkestoff mot Hepatitt D

Saksnummer 121-20 Oppsummering fra sekretariatet

ID2020_042 Esketamin (Spravato) for rask reduksjon av depresjonssymptomer hos voksne med en moderat til alvorlig depresjonsepisode av MDD (Major Depressive Disorder) med tilstedeværelse av selvmordstanker med intensjon (Metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Metoden gjelder en indikasjonsutvidelse.
- Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU. Er under vurdering hos EMA og FDA.
- Esketamin er en ikke-selektiv, ikke-kompetitiv antagonist av *N*-metyl-*D*-aspartat (NMDA)-reseptoren.
- Ulike behandlingstilbud kan være aktuelt ved depresjon - alt fra tilrettelegging av dagliglivet, kognitiv terapi, fysisk aktivitet og behandling med medikamenter. Hva som velges avhenger av graden av depresjon. Esketamin er ment å komplementere dagens standardbehandling.
- Administreres nasalt (nesespray).
- Identifisert to fase III studier som er avsluttet og hvor resultater foreligger.
- Legemiddelverket foreslår hurtig 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:

Innspill: Ingen.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Følgende nasjonale faglige retningslinjer kan påvirkes:

- Nasjonal retningslinje for diagnostisering og behandling av voksne med depresjon i primær- og spesialisthelsetjenesten.
- Nasjonal fagleg retningslinje for utgreiing og behandling av bipolare lidinga.
- Nasjonal veileder for vanedannende legemidler med hensyn til misbruk og avhengighetsrisiko.

Helsedirektoratet ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 01.02.2020. Bør vurderes om det skal være mulig å forskrive på H-resept.

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Esketamin (Spravato) for rask reduksjon av depresjonssymptomer hos voksne med en moderat til alvorlig depresjonsepisode av MDD (Major Depressive Disorder) med tilstedeværelse av selvmordstanker med intensjon.

1.1 Oppsummering

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

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: N06AX27
Virkestoffnavn: Esketamin
Handelsnavn: Spravato
Legemiddelform:
Nesespray, oppløsning
MT-søker/innehaver:
Janssen-Cilag AS

1.3 Metodetype

- ☒ Legemiddel
☐ Diagnostikk
☐ Medisinsk utstyr
☐ Annet: *Genterapi/Vaksine*

1.4 Finansieringsansvar

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

1.5 Fagområde

Psykiske lidelser og ruslidelser

1.6 Bestillingsanbefaling

Metodevurderinger

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

Kommentar:

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Depresjon er en bred og heterogen diagnosegruppe med sentrale symptomer som senket stemningsleie, mangel på interesse og glede over de fleste aktiviteter, tretthet og nedsatt energi. Angst og manglende emosjonell reaktivitet er også vanlig forekommende. Mange pasienter opplever også residiverende depressive episoder. Dess flere symptomer som er tilstede og som vedvarer over tid, dess mer alvorlig er depresjonen(2). Trolig får 15-25% av alle kvinner og 7-12% av alle menn en behandlingstrengende depresjon en gang i løpet av livet(3).

Når det gjelder selvmordsforsøk og selvsykdom, finnes det ikke nasjonale tall på forekomst og utvikling over tid (10).

Dagens behandling

Det finnes i dag mange ulike behandlingstilbud ved depresjon, hva som velges avhenger av graden av depresjon. Behandlingen kan variere mellom ulike former for tilrettelegging av dagliglivet, kognitiv terapi, fysisk aktivitet og behandling med medikamenter. Ved alvorlig depresjon bør man kombinere strukturert psykologisk behandling med bruk av antidepressiver. Ved selvmordsfare eller svært alvorlig depresjon der pasienten ikke er i stand til å ta vare på seg selv anbefales det opphold på døgnavdelingen. Det antas at det er en stor andel pasienter som ikke mottar noen aktiv behandling av sin depresjon(3). Esketamin er ment å komplementere dagens standardbehandling.

Virkningsmekanisme	Esketamin er en ikke-selektiv, ikke-kompetitiv antagonist av <i>N</i> -metyl- <i>D</i> -aspartat (NMDA)-reseptoren. Ved NMDA-reseptorantagonisme gir esketamin en forbigående økning i glutamatfrisetting som medfører økning i stimulering av α -amino-3-hydroksey-5-metyl-4-isoksazolpropionsyrereseptoren (AMPA), og påfølgende økning av nevrologisk signaldannelse som kan bidra til gjenoppretting av synaptisk funksjon i hjerneregionene som er involvert i reguleringen av humør og emosjonell adferd (4). Spravato administreres nasalt (nesespray) (4).
Tidligere godkjent indikasjon	Spravato, i kombinasjon med et SSRI eller SNRI, er indisert til voksne med behandlingsresistent klinisk depresjon som ikke har respondert på minst to forskjellige behandlinger med antidepressiva i den pågående moderate til alvorlige depressive episoden(4).
Mulig indikasjon	Esketamin (Spravato) for rask reduksjon av depresjonssymptomer hos voksne med en moderat til alvorlig depresjonsepisode av MDD med tilstedeværelse av selvmordstanker med intensjon.
Companion Diagnostics	☐ Metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis) ☒ Metoden vil ikke medføre bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis) Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

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

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne 18-64 år (N=226)	Intranasal esketamin i tillegg til eksisterende behandling	Placebo i tillegg til eksisterende behandling	Primært endepunkt: endring fra baseline i Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS) når det har gått 24 timer fra første dose	NCT03039192 , ASPIRE I, fase III	Avsluttet Desember 2018, resultater foreligger
Voksne 18-64 år (N=230)	Intranasal esketamin i tillegg til eksisterende behandling	Placebo i tillegg til eksisterende behandling	Primært endepunkt: endring fra baseline i Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS) når det har gått 24 timer fra første dose	NCT03097133 ASPIRE II, fase III	Avsluttet April 2019, resultater foreligger

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Utstyret/fremgangsmåten, men med en annen indikasjon/andre indikasjoner er foreslått til nasjonal vurdering (for status se NyeMetoder ID2019_116).
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (5-9)
Metodevarsel	- Det foreligger minst et relevant metodevarsel (se Nye Metoder ID2019_116)

4. Referanser

1. Esketamine; Specialist Pharmacy Service, NHS. [oppdatert 21. februar 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/esketamine/>
2. Nasjonal retningslinje for diagnostisering og behandling av voksne med depresjon i primær- og spesialisthelsetjenesten. (2009). Hentet 24. Mars 2020. (Nasjonale faglige retningslinjer IS-1561). Oslo: Helsedirektoratet.
3. Depresjon; Norsk elektronisk legehåndbok[oppdatert 04. mars 2020]. Tilgjengelig fra: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/psykiatri/tilstander-og-sykdommer/depresjoner/depresjon/>
4. Spravato; Preparatomtale. Hentet fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spravato-epar-product-information_no.pdf
5. De Berardis D, et al. An Update on Glutamatergic System in Suicidal Depression and on the role of Esketamine. Curr Top Med Chem. 2020 doi: 10.2174/156802662066200131100316.
6. Witt K, et al. Ketamine for suicidal ideation in adults with psychiatric disorders: A systematic review and meta-analysis of treatment trials. Aust N Z J Psychiatry. 2020;54(1):29-45.
7. Esketamine for treating major depressive disorder in adults at imminent risk for suicide (ID1604) [nettdokument]. London: National Institute for Health and Care Excellence. Proposed (GID-TA10518). [oppdatert 26. juli 2019; lest 09. mars 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/proposed/gid-ta10518>.
8. Esketamine: Spravato · Major depressive disorder in adults who have acute suicidal ideation with intent [nettdokument]. Specialist Pharmacy Service, NHS. [oppdatert 21. februar 2020; lest 09. mars 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/esketamine/>.
9. Esketamine (nasal spray) for major depressive disorder with imminent risk of suicide. Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2019. Health Technology Briefing NIHRIO ID 20542.
10. Selvmord i Norge; Folkehelseinstituttet [oppdatert 08.01.2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/nettpub/hin/psykisk-helse/selv-mord-i-norge/>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
22.05.2020	Publisert metodevarsel
17.08.2020	Korrigert skrivefeil i tittel på metode. Oppdatert felt 1.3 og 1.5 iht. ny mal.
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2020_042

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjeseekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

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

Nasjonal retningslinje for diagnostisering og behandling av voksne med depresjon i primær- og spesialisthelsetjenesten. (2009). Hentet 24. Mars 2020. (Nasjonale faglige retningslinjer IS-1561). Oslo: Helsedirektoratet.
 Nasjonal fagleg retningslinje for utgreiing og behandling av bipolare lidinga
 Kan også være aktuelt å omtale dette legemiddelet i Nasjonal veileder for vanedannende legemidler med hensyn til misbruk og avhengighetsrisiko.

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.2.2020 NEI ☐

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

Indikasjonsutvidelse som ikke endrer finansieringsansvar. Bør vurderes samtidig om det skal være mulig å forskrive på h-resept

Saksnummer 122-20 Oppsummering fra sekretariatet

ID2020_043 Avatrombopag (Doptelet) til behandling av kronisk immunologisk trombocytopeni (ITP) hos voksne pasienter som er refraktære overfor annen behandling (Metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Metoden gjelder en indikasjonsutvidelse.
- Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU. Er under vurdering hos EMA. Innvilget MT i USA i juni 2019.
- Avatrombopag er en oralt aktiv, småmolekylær trombopoietin-reseptoragonist. Resultater i økt produksjon av blodplater (trombocytter).
- Immunologisk trombocytopeni (ITP) (tidligere kalt idiopatisk trombocytopenisk purpura) er en tilstand der antallet blodplater (trombocytter) er for lavt, og der årsaken antas å skyldes immunologiske mekanismer.
- I en nordisk registerbasert kohort var insidensraten i Norge 2,1 per 100.000 voksne.
- Ukjent hvor mange pasienter som vil være aktuelle for metoden i Norge.
- Identifisert en metodevurdering med samme indikasjon, men annet virkestoff *fostamatinib* – se [ID2019_041](#).
- Identifisert en fase III studie som er avsluttet (2014) og hvor resultater er publisert.
- Legemidlet er formulert som tablett og administreres peroralt.
- Legemiddelverket foreslår en hurtig metodevurdering.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen

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

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Midt Norge RHF:

Faglig innspill: Virker ikke som det er vesentlige forskjeller på de legemidlene som virker på TPO. Fremste ekspert i landet er Waleed Ghanima og Pål Andre Holme (OUS, Institutt for sjeldne diagnoser).

Samlet vurdering/prioritering: Støtter anbefaling om hurtig metodevurdering.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer påvirkes.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 01.02.2020.



Avatrombopag (Doptelet) til behandling av kronisk immunologisk trombocytopeni (ITP) hos voksne pasienter som er refraktære overfor annen behandling

Type metode: Legemiddel

Område: Blod

Virkestoffnavn: Avatrombopag

Handelsnavn: Doptelet

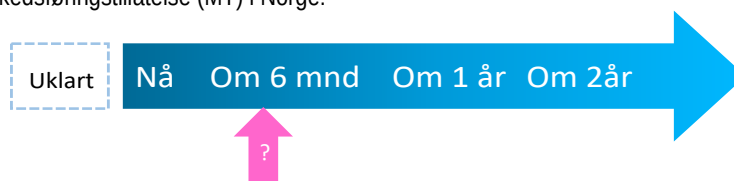
ATC-kode: B02BX08

MT søker/innehaver: Dova Pharmaceuticals Ireland Limited (1)

Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten; sykehus

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringsstillatelse (MT) i Norge:



Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA). Metoden fikk innvilget MT i USA i juni 2019 (2).

Beskrivelse av den nye metoden

Avatrombopag er en oralt aktiv, småmolekylær trombopoietin-reseptoragonist som stimulerer proliferasjon og differensiering av beinmargsceller (megakaryocytter), noe som resulterer i økt produksjon av blodplater (trombocytter). Avatrombopag konkurrerer ikke med reseptorer for trombopoietin (TPO) og har, når den brukes sammen med TPO, en tilleggseffekt på blodplateproduksjonen. Avatrombopag (Doptelet) er allerede godkjent til behandling av alvorlig trombocytopeni hos voksne pasienter med kronisk leversykdom som har en invasiv prosedyre planlagt. Legemidlet er formulert som en tablett og administreres peroralt (1).

Antatt indikasjonsutvidelse er til behandling av trombocytopeni hos voksne pasienter med kronisk immunologisk trombocytopeni (tidligere kalt idiopatisk trombocytopenisk purpura) (ITC), og som ikke har tilfredsstillende effekt av annen, tidligere behandling.

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Immunologisk trombocytopeni (ITP) er en tilstand der antallet blodplater (trombocytter) er for lavt ($<100 \times 10^9/l$), og der årsaken antas å skyldes immunologiske mekanismer. Tilstanden ble tidligere kalt idiopatisk trombocytopenisk purpura. Årsaken er oftest autoimmun sykdom, der autoantistoff er rettet mot trombocytter slik at trombocytene brytes ned. I noen tilfeller vil immunkomplekser legge seg rundt trombocyttenes overflate og nedbrytingen av trombocytter øker veldig. Resultatet er at pasienten utvikler mangel på trombocytter, såkalt trombocytopeni. Trombocyttenes viktigste oppgave er å sørge for at blodet kan koagulere, og ved lave nivåer av disse vil pasienten vanligvis oppleve blødninger i huden som minner om blåmerker (petekier, purpura) og/eller slimhinneblødninger. I alvorlige tilfeller oppstår indre blødninger som kan bli livstruende, men livstruende blødninger er sjeldne. ITP kan opptre som en kortvarig og forbigående tilstand, eller den kan ha et langvarig (kronisk) forløp. Hos barn har sykdommen oftest et kortvarig og forbigående forløp, mens hos voksne ser man oftere et kronisk forløp. Men begge forløpsformene finnes både hos barn og voksne. ITP forekommer også sekundært til kroniske lymfoproliferative tilstander, virale infeksjoner (HIV, CMV, HCV) og ved autoimmune sykdommer (som SLE). Hos voksne øker hyppigheten av ITP med økende alder. I en nordisk registerbasert kohort var insidensraten i Norge 2,1 per 100.000 voksne, og internasjonalt angis en insidens på 2-5 per 100.000 (3-7). Det er ikke kjent hvor mange pasienter som vil være aktuelle for denne metoden i Norge.

Dagens behandling

Formålet med behandlingen er å øke nivået av trombocytter for å stoppe eller forebygge blødninger. Behandlingsindikasjon avgjøres av konsentrasjon av trombocytter og blødningstendens. Blødning sees sjelden ved konsentrasjoner av trombocytter

>50 x10⁹/l. Ved behandlingskrevende sykdom er førstevalget hos voksne pasienter glukokortikoider (prednisolon, alternativt deksametason), som gir effekt hos ca. 75 % av pasientene. Hos pasienter med alvorlig grad av trombocytopeni og høy risiko for blødning kan det være aktuelt med intravenøs behandling med (høydose) immunglobulin. Andrevalget er oftest kirurgisk fjerning av milten (splenektomi), som gir effekt hos 2/3 av pasientene. Hos eldre er responsen ofte dårligere, kanskje 50 %. Indikasjon for splenektomi er manglende respons av prednisolon eller residiv etter seponering. Aktuelle behandlingsalternativer dersom første- eller andrevalget ikke er aktuelt (kontraindisert) eller ikke gir ønsket effekt, inkluderer trombopoietin-reseptoragonister (romiplostim, eltrombopag), rituksimab, eller cytostatika eller andre immunsuppressiva (f.eks. ciklosporin, vinkristin, syklofosamid, mykofenolatmofetil, danazol eller azatioprin) (4,6).

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter – norske

- Vi har identifisert en metodevurdering om virkestoffet, men med en annen/beslektet indikasjon (se Nye metoder ID2018_131).
- Vi har identifisert en metodevurdering om indikasjonen, men med et annet virkestoff (fostamatinib) (se Nye metoder ID2019_041), samt en metodevurdering om en annen/beslektet indikasjon og med et annet virkestoff (lusutrombopag) (se Nye metoder ID2018_076).

Metodevurdering eller systematiske oversikter - internasjonale

- Det er registrert pågående internasjonale metodevurderinger eller systematiske oversikter som kan være relevante (8-12).

Metodevarsler

- Det foreligger internasjonale metodevarsler som kan være relevante (2,13).

Klinisk forskning

Den antatt viktigste studien for vurdering av metoden er vist i tabellen under:

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Pasienter (kvinner og menn) ≥18 år med kronisk (primær) immunologisk trombocytopeni (ITP), platetall <30 ×10 ⁹ /l, og som tidligere har mottatt annen ITP-behandling (N=49)	Hovedstudien: avatrombopag 20 mg 1x daglig (minimum 5 mg – maksimum 40 mg), i tillegg til standard-behandling i 26 uker Forlengelsesfasen: avatrombopag, samme dosering som over i 76 uker	Hovedstudien: placebo 1x daglig; i tillegg til standard-behandling Åpen forlengelse: ingen	Primært utfallsmål: totalt antall uker med platetall ≥50 ×10 ⁹ /l i løpet av hovedstudien (26-uker) Forlengelsesfasen: sikkerhet og tolerabilitet ved langtidsbehandling	NCT01438840, E5501-G000-302, Fase III	Studien er avsluttet (mars 2014). Resultater publisert.

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

- | | |
|--|-------------------------------------|
| Klinisk effekt relativt til komparator | ☒ |
| Sikkerhet relativt til komparator | ☒ |
| Kostnader/ressursbruk | ☒ |
| Kostnadseffektivitet | ☒ |
| Organisatoriske konsekvenser | ☐ |
| Etikk | ☐ |
| Juridiske konsekvenser | ☐ |
| Annet | ☐ |

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

- | | | |
|-----------------------------|-------------------------------------|---|
| Hurtig metodevurdering | ☒ | Legemiddelverket foreslår kostnad-nytte analyse |
| Fullstendig metodevurdering | ☐ | |

Hovedkilder til informasjon

- 1) Statens legemiddelverk: Preparatomtale (SPC): Doptelet (avatrombopag). Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/doptelet-epar-product-information_no.pdf
- 2) Avatrombopag: Doptelet - Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) - in patients with insufficient response to previous treatment. (Oppdatert 28.02.2020). Specialist Pharmacy Service, NHS. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/avatrombopag/>
- 3) Evensen S.A. Immunologisk trombocytopeni. I Store medisinske leksikon. (01.11.2019). Tilgjengelig fra https://sml.snl.no/immunologisk_trombocytopeni
- 4) Primær immun trombocytopeni (ITP). Norsk elektronisk legehåndbok (NEL). (Oppdatert 05.02.2020). Tilgjengelig fra: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/blod/tilstander-og-sykdommer/blodplatesykdom/primar-immun-trombocytopeni/>
- 5) Primær immun trombocytopeni (ITP). Norsk Helseinformatikk (NHI). (Oppdatert 18.04.2017). Tilgjengelig fra: <https://nhi.no/sykdommer/blod/blodningssykdommer/primar-immun-trombocytopeni/>
- 6) T4.4.2.1 Immunologisk nedbrytning av blodplater. Norsk legemiddelhåndbok. (Oppdatert 02.02.2018). Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelhandboka.no/legacy/chapter/T4.4.2.1>
- 7) Christiansen CF, Bahmanyar S, Ghanima W et al. Chronic immune thrombocytopenia in Denmark, Sweden and Norway: The Nordic Country Patient Registry for Romiplostim. EClinicalMedicine 2019. epub. Tilgjengelig fra: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2019.07.015>
- 8) Avatrombopag for treating thrombocytopenia in people with chronic liver disease needing a planned invasive procedure [ID3754]. (In development [GID-TA10621]). (2020). London: National Institute of Health and Care Excellence. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10621>
- 9) Lusutrombopag for treating thrombocytopenia in people with chronic liver disease needing a planned invasive procedure. Technology appraisal guidance [TA617]. (2020). London: National Institute of Health and Care Excellence. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta617/chapter/1-Recommendations>
- 10) Li C, et al. Efficacy and Safety of Avatrombopag in Patients With Thrombocytopenia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Front Pharmacol. 2019 Jul 26;10:829. Tilgjengelig fra: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31402863>
- 11) Yang R, et al. Therapeutic options for adult patients with previously treated immune thrombocytopenia - a systematic review and network meta-analysis. Hematology 2019; 24(1):290-299. Tilgjengelig fra: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30661482>
- 12) Simonetto D.A, et al. ACG Clinical Guideline: Disorders of the Hepatic and Mesenteric Circulation. The American Journal of Gastroenterology 2020; 115(1):18-40. Tilgjengelig fra: https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2020/01000/ACG_Clinical_Guideline_Disorders_of_the_Hepatic.9.aspx
- 13) Avatrombopag for immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura. (Januar 2013). (Evidence Briefing). Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory. Tilgjengelig fra: <http://www.io.nihr.ac.uk/report/avatrombopag-for-immune-idiopathic-thrombocytopenic-purpura/>

Dato for første publisering	22.05.2020
Siste oppdatering	22.05.2020

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 ID2020_043 Avatrombopag (Doptelet) til behandling av kronisk immunologisk trombocytopeni (ITP) hos voksne pasienter som er refraktære overfor annen behandling.	
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.	
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?	Jeg er enig med SLV. Det kan være fint med konkurranse i markedet. Virker ikke som at det er vesentlige forskjeller på disse midlene som virker på TPO Fremste ekspert i landet er Waleed Ghanima wghanima@gmail.com Og Pål Andre Holme OUS, Institutt for sjeldne diagnoser.

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Henrik Hjorth-Hansen	Avdelingssjef medisinsk klinikk	St. Olavs Hospital

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

Støtter SLV sin anbefaling om en hurtig metodevurdering

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2020_043

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.2.2020 NEI ☐

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

Ny indikasjon, ingen endring i finansieringsansvar

Saksnummer 123-20 Oppsummering fra sekretariatet

ID2020_044_Kaliumsitrat, kaliumhydrogenkarbonat (Sibnaya) til behandling av distal renal tubulær acidose (dRTA) hos barn fra 6 måneder og eldre (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet

- Ny formulering av eksisterende virkestoff. Formuleringen med en kombinasjon av fastdose av virkestoffer og i form av depotgranulat er ny.
- Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos EMA og FDA.
- Tilkjent orphan drug designation av EMA.
- Distal renal tubulær acidose (dRTA) oppstår pga. utilstrekkelig utskillelse av H⁺-ioner inn i distale tubuli hvilket bl.a. fører til akkumulasjon av syrer i blodet, kaliumsvinn i urin og metabolsk acidose. dRTA kan være genetisk eller ervervet. Genetisk dRTA er vanligst hos barn.
- Anslått at omtrent 2,1 av 10 000 personer er rammet av dRTA i EU.
- Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst en klinisk studie [en åpen studie og en randomisert kontrollertstudie (RCT)]. Randomisert fas III studie mot placebo estimeres ferdig 01.02.2021.
- Statens legemiddelverk foreslår en hurtig metodevurdering.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen

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

Helse Vest RHF:

Faglig innspill: Det kan være at det er et klinisk behov for metoden, men sjeldent og få pasienter. For det de pasienter det gjelder er det imidlertid langvarig. Alle pasienter vill få kontakt på en eller annen måte med OUS da det er sjeldent.

-Vad gjelder prioritert for en eventuell metodevurdering så er det her en svært sjelden diagnose og der må være mange andre vurderinger av medisiner til barn som er viktigere.

-I dag bruker vi kombinasjon av Natriumhydrogenbikarbonat og mikstur Kajos til de barn som trenger denne behandling.

Samlet vurdering/prioritering: Bør ikke prioriteres for nasjonal metodevurdering.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale retningslinjer påvirkes.

Finansieringsdivisjonen: Kombinasjon med kjente virkestoff men med ny ATC-kode.

Finansieringsansvaret plasseres hos RHF-ene fra 1.10.2020.

Metodevarsel			
1. Status og oppsummering			
Kaliumsitrat/kaliumhydrogenkarbonat til behandling av distal renal tubulær acidose (dRTA) hos barn fra 6 måneder og eldre			
1.1 Oppsummering			
Metoden er en ny formulering av eksisterende virkestoff. 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). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) av EMA (2).			
1.2 Kort om metoden	1.3 Type metode	1.4 Finansieringsansvar	1.5 Fagfelt i MedNytt
ATC-kode: A12BA03 Virkestoffnavn: Kaliumsitrat + Kaliumhydrogenkarbonat Handelsnavn: Sibnaya (1) Legemiddelform: Depotgranulat MT-søker/innehaver: Advicenne (1)	☒ Legemiddel ☐ Diagnostikk ☐ Medisinsk utstyr ☐ Annet: <i>Genterapi/Vaksine</i>	☒ Specialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd: blåresept ☐ Kommune ☐ Annet:	Barn og unge; Nyrer og urinveier; Sjeldne diagnoser
1.6 Bestillingsanbefaling	1.7 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering		
Metodevurderinger ☐ Fullstendig metodevurdering ☒ Hurtig metodevurdering (CUA) ☐ Forenklet vurdering ☐ Avvente bestilling ☐ Ingen metodevurdering Kommentar:	☒ Klinisk effekt relativ til komparator ☐ Juridiske konsekvenser ☒ Sikkerhet relativ til komparator ☐ Ethiske 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

Renal tubulær acidose (RTA) er en av flere tubulopatier som omfatter en sammensatt gruppe av sjeldne sykdommer (3). Acidose blir definert som fall i pH < 7,35. Man skiller på distal RTA (type 1) eller proksimal RTA (type 2) avhengig av hva som er underliggende årsak for acidosen (3, 4). Det finnes også RTA som er en kombinert distal og proksimal RTA (type 3). Dette metodevarselet omhandler distal RTA (dRTA).

dRTA oppstår pga. utilstrekkelig utskillelse av H⁺-ioner inn i distale tubuli hvilket bl.a. fører til akkumulasjon av syrer i blodet, kaliumsvinn i urin og metabolsk acidose.

dRTA kan være genetisk eller ervervet. Genetisk dRTA er vanligst hos barn. Mutasjoner i den basolaterale klorid-bikarbonat-exchanger, også kallet AE1 (SLC4A1-genet) og i den apikale H⁺-ATPase (ATP6V0A4 og ATP6V1B1-genene) er identifisert som årsaker til genetisk dRTA. Mutasjoner i ATP6V0A4- og ATP6V1B1-genene fører til autosomal recessiv dRTA og er ofte fulgt av sensorisk hørselshemming. Mutasjoner i SLC4A1 (AE1) -genet kan forårsake dRTA og arves ofte autosomalt dominant. Disse pasientene har ikke hørselsfeil. En autosomal recessiv mutasjon i AE1 er også blitt beskrevet, som er ledsaget av hemolytisk anemi. Blant årsaker til ervervet dRTA er noen legemidler nevnt, f.eks. ifosamid, litium og langvarig bruk av ibuprofen kombinert med kodein og noen autoimmune sykdommer som f.eks. Sjögrens syndrom og Systemisk Lupus Erythematosus (4).

De kliniske manifestasjonene av dRTA varierer avhengig av den underliggende årsaken til sykdommen. De recessive genetiske formene som er til stede i spedbarnsperioden, den dominerende formen senere i livet, og ervervet dRTA kan forekomme i alle aldre basert på tidspunktet for renal tubulær skade.

Recessiv form oppstår vanligvis i spedbarnsperioden og er vanligvis assosiert med alvorlige kliniske manifestasjoner, inkludert:

- Alvorlig hyperkloremisk metabolsk acidose
- Moderat til alvorlig hypokalemi
- Nefrokalsinose
- Oppkast
- Dehydrering
- Dårlig tilvekst
- Rakitt
- Bilateral sensorisk hørselstap, i noen tilfeller med mutasjoner av genet som koder for B1-subenheten til H⁺-ATPase.

Til sammenligning med recessiv distal RTA er dominant distale RTA vanligvis assosiert med mildere sykdom, og påvises senere i livet (ofte i ungdomsårene og i voksen alder). Det vanligste innledende funnet er nyrestein eller nefrokalsinose. Pasienter har vanligvis mild eller ingen acidose, mild til moderat hypokalemi, og sjeldnere, nedsatt vekst. Beinsykdom er et sjeldent funn (4).

I 2017, i forbindelse med at kaliumsitrat+kaliumhydrogenkarbonat ble tilkjent orphan drug designation for behandling av dRTA, ble det anslått at omtrent 2,1 av 10 000 personer er rammet av dRTA i EU (2). Dette tilsvarer 108 000 pasienter, basert på en befolkning i EU, Norge, Island og Liechtenstein på 515 700 000 (data fra Eurostat 2017) (5). Advicenne melder i en pressemelding fra 2019 om en studie som anslår at forekomsten i UK er 0,46 til 1,6 per 10 000 (6). Disse estimatene sier ikke noe om alder eller om det gjelder genetisk eller ervervet dRTA. Trolig er forekomsten hos barn lavere.

Dagens behandling

Det finnes per i dag ikke noen nasjonal faglig retningslinje eller handlingsprogram som omfatter behandling av dRTA. I følge Pediatriveileder: Generell veileder fra Norsk barnelegeforening går behandling av RTA ut på å behandle den underliggende årsaken (3). I henhold til veilederen anbefales det også å gi ekstra tilførsel av natriumbikarbonat

1 - 3 mmol/kg/dag og kaliumsitrat ved nefrokalsinose (deponering av kalk i nyrevevet) (3).

UpToDate presenterer en tilnærming om hvordan man kan behandle dRTA med alkaliserende behandling for å oppnå en normal serumbikarbonatkonsentrasjon (22 til 24 mEq/L). Alkaliserende behandling kan administreres som natrium-, kalium- eller kombinasjonssalter (7).

Virkningsmekanisme	Sibnaya er et kombinasjonspreparat med fast dose av kaliumsitrat og kaliumhydrogenkarbonat, i form av depotgranulat (1). Fordi kombinasjonen er alkalisk og inneholder kalium, forventes det at den både nøytraliserer overflødig syre i blodet og gjenoppretter kaliumnivåene (2). Virkningsmekanismen for den nye metoden er kjent fra dagens behandling. Formuleringen med kombinasjon med fast dose av virkestoffer og i form av depotgranulat er ny.
Tidligere godkjent indikasjon	Ikke aktuelt
Mulig indikasjon	Behandling av distal renal tubulær acidose (dRTA) hos barn fra 6 måneder og eldre.
Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics [Dersom metoden dreier seg om companion diagnostics, skriver FHI om testen her]	☐ Metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis) ☒ Metoden vil ikke medføre bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis) Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst en klinisk studie [en åpen studie og en randomisert kontrollert studie (RCT)]

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter med diagnose distal renal tubulær acidose (ervert eller genetisk form) med metabolsk acidose. Alder 6 måneder til ≤ 55 år. (n = 34)	ADV7103: Depotgranulat med Kaliumsitrat 66.47 % (w/w) +Kaliumbikarbonat 65,98 % (w/w)	Standard of Care: Kapsler med Kaliumsitrat 10 mEq/kg milliequivalent(s)/kilogram +Kaliumbikarbonat 10 mEq/kg milliequivalent(s)/kilogram + Natriumsitrat 10 mEq/kg milliequivalent(s)/kilogram +Natriumbikarbonat 10 mEq/kg milliequivalent(s)/kilogram	Gjennomsnittlig blodkarbonatnivå i løpet av 3 dager med behandling ved steady state med ADV7103 og SoC	B21CS , EudraCT nr: 2013-002988-25 , Fase III	Avsluttet, 20.05.2016
Pasienter med diagnose primær dRTA med minst 4 måneders varighet for forsøkspersoner <12 år, og varighet minst ett år for de som	ADV7103: fast forhold på 1/3 av ADV7103-CK (kaliumsitrat) og 2/3 av ADV7103-BK (kaliumbikarbonat) basert på massen av aktive stoffer.	Placebo	Gjennomsnittlig endring i blodbikarbonatnivåer. Tidsramme: 6 dager.	B23CS , NCT03644706 , Fase III	Estimert ferdig 1. Februar 2021

er > 12 år, basert på dokumentert historie om ikke-anion gap; hyperkloremisk, hypokalemisk metabolsk acidose. Alder 6 måneder til 65 år. (n = 40)	Styrken er 6,44 (± 10%) mEq/g ADV7103 (alkaliserende styrke).				

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - <i>nasjonalt/lokalt</i>	- Ingen relevante identifisert
Metodevurdering / systematiske oversikt - <i>internasjonalt</i>	- Ingen relevante identifisert
Metodevarsel	- Ingen relevante identifisert

4. Referanser

1. Potassium bicarbonate + potassium citrate. Specialist Pharmacy Service, NHS. Oppdatert 22. november 2019. Hentet fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/potassium-bicarbonate-potassium-citrate/> [Internet].
2. Public summary of opinion on orphan designation: Tripotassium citrate monohydrate and potassium hydrogen carbonate for the treatment of distal renal tubular acidosis. European Medicines Agency. Publisert 11. juli 2017. Hentet fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/17/1888-public-summary-opinion-orphan-designation-tripotassium-citrate-monohydrate-potassium-hydrogen_en.pdf. European Medicines Agency; 2017.
3. Pediatriveiledere. Generell veileder. Nyre, urinveier og kjønnsorganer. Kap. 10.5 Tubulopatii. Norsk barnelegeforening. Revidert 2017. Hentet fra: <https://www.helsebiblioteket.no/pediatriveiledere?menuitemkeylev1=5962&menuitemkeylev2=5972&key=144618>. In: barnelegeforening N, editor.
4. Emmett M, Palmer B. Etiology and diagnosis of distal (type 1) and proximal (type 2) renal tubular acidosis. UpToDate. Oppdatert: 8. juni 2018. Hentet fra: <https://www.uptodate.com/>.
5. EU/3/17/1888 - Orphan designation. European Medicines Agency. Publisert 17. juli 2017. Hentet fra: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3171888>.
6. Advicenne. Advicenne confirms prevalence of distal renal tubular acidosis (dRTA) and cystinuria at ISPOR conference. Publisert 13. juni 2019. Hentet fra: https://advicenne.com/2019/wp-content/uploads/2019/06/20190613_Advicenne_PR_Poster-presentation-at-ISPOR.pdf. 2019.
7. Emmett M, Palmer B. Treatment of distal (type 1) and proximal (type 2) renal tubular acidosis. UpToDate. Oppdatert: 4. november 2019. Hentet fra: <https://www.uptodate.com/>.

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
22.05.2020	Laget metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2020_040: Kaliumsitrat/ Kalium hydrogen bikarbonat til behandling av distal renal acidose (dRTA) hos barn 6 måneder og eldre	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Ikke spesifikk om den nye metoden, den nye medisin
Er det klinisk behov for metoden?	Det kan det være, men sjeldent og få pasienter- men langvarig for de det gjelder. Alle pas vill få kontakt på en eller annen måte med OUS da det er sjeldent
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Diagnose er svært sjelden og er ikke noe volum. Er det 1 ny pas hvert 5e år i Norge? Vi har pas med mitokondriopatier og tubulopati som har sykdomsbilde som trenger samme behandling over mange år
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Svært sjelden diagnose og der må være mange andre vurderinger av medisiner til barn som er viktigere. (Der er mange medisiner til barn som ikke har godkjenning i dag som vi trenger ofte til 1000- tals barn årlig i Norge)
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Vet ikke
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Vi bruker i dag kombinasjon av Natriumhydrogenbikarbonat og mikstur Kajos til de barn som trenger denne behandling. Det kan bli svært store volum til barn. Kajos er søt og er kvalmende medisin og kan bli store volumer. Natrium hydrogen bikarbonat kan også bli store volumer til barn men store behov- og natrium trenger ikke vær nødvendig
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Karin Birgitta Tylleskär	klinikkoverlege	Haukeland universitetssykehus Bergen

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

Bør ikke prioriteres for nasjonal metodevurdering.

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2020_044

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 ☒, plasseres 1.10.2020 NEI ☐

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

Definert som orphan drug, kombinasjon av kjente virkestoff men ny ATC-kode

Saksnummer 124-20 Oppsummering fra sekretariatet

ID2020_046_Solriamfetol (Sunosi) mot uttalt søvnighet ved narkolepsi og obstruktiv søvnapne. (Metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarsel:

- Metoden omfatter et nytt virkestoff som har MT i Norge
- En selektiv dopamin og noradrenalin reopptaks-hemmer som administreres per oralt
- Antar det er mellom 1000-2500 pasienter i Norge med narkolepsi
- Foreligger tre ferdigstilte fase III studier – hvorav en publisert som artikkel
- Legemiddelverket foreslår kostnad-nytte analyse

Innspill fra Produsent (Jazz Pharmaceuticals):

- Produsent og MT-innehaver
- Sunosi ble godkjent av EMA 16. januar 2020 og har MT i Norge
- Er ikke tatt i bruk i Norge per i dag
- Finansieringsansvar for Solriamfetol forventes å bli tildelt Spesialisthelsetjenestens (H-resept), og det eneste nåværende behandlingsalternativet med H-resept er pitolisant. Pitolisant er indisert for voksne, for behandling av narkolepsi med eller uten katapleksi
- Sunosi skal tas hver morgen og har effekt ut over 9 timer
- For behandling av uttalt søvnighet på dagtid (EDS) ved obstruktiv søvnapné er Sunosi eneste godkjente farmakoterapi

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen

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

Helse Vest RHF:

Faglig innspill: Det er i utgangspunktet relativt få våkenhetsfremmende legemidler å velge mellom, og hvis man får bivirkninger av en legemiddelgruppe smalner utvalget ytterligere inn. Derfor er det svært viktig at narkolepsipasienter får tilgang til en større variasjon av nyere legemidler med effekt på dagtidssøvnighet. Søvnighet på dagtid er det mest funksjonsnedsettende symptomet ved narkolepsi. Solriamfetol har dokumentert effekt på reduksjon av dagtidssøvnighet hos narkolepsipasienter. Støtter søknad om metodevurdering for Solriamfetol.

Samlet vurdering/prioritering: Ønskelig med nasjonal metodevurdering.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen

Helse Sør-Øst RHF:

NYE METODER

Innspill: Ingen

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen med vedlegg er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Påvirker ingen nasjonale faglige retningslinjer.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret er plassert hos RHF-ene siden 01.06.2020. Ny behandling av narkolepsi som er en sjelden sykdom, 2 andre legemidler foreslått overført 2021.



Solriamfetol mot uttalt søvnighet ved narkolepsi og obstruktiv søvnapné

Type metode: Legemiddel

Område: Nevrologi

Virkestoffnavn: solriamfetol

Handelsnavn:

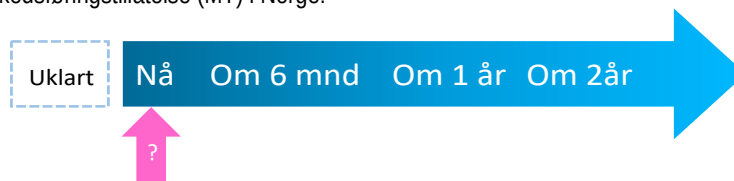
ATC-kode: N07

MT søker/innehaver: Jazz Pharmaceuticals

Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Metoden omfatter et nytt virkestoff. Metoden har MT i Norge (8), EU og USA (1).

Beskrivelse av den nye metoden

Solriamfetol er en selektiv dopamin og noradrenalin reopptaks-hemmer som administreres per oralt.

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Obstruktiv søvnapné er en sykdom der trang passasje og kollaps av bløtvev i luftveiene som under søvn gir snoring og gjentatte pustestopp. Sykdommen gir bla. uttalt tretthet og slitenhet på dagtid. Pasientene er også mer disponert for hjerte-kar sykdom. Det antas at ca. 1/6 voksne nordmenn har obstruktiv søvnapné. (2)

Narkolepsi er en sjelden nevrologisk søvnsykdom. Prevalensen er 0,02-0,05 % og man antar det er mellom 1000-2500 pasienter i Norge. Narkolepsi gir ekstrem søvnighet på dagtid med gradvise eller akutte søvnanfall. Mange har også katapleksi, som er forbigående bortfall av aktivitet i voluntær muskelaktivitet, gjerne utløst av følelser (f.eks. latter). Søvnparalyser, hypnagoge hallusinasjoner (sanseopplevelser i fase mellom våkenhet og søvn) og forstyrret søvnaktivitet er andre plager forbundet ved narkolepsi. (3)

Dagens behandling

Behandlingsalternativene ved obstruktiv søvnapné består av livsstilsendringer, apnéskinne, CPAP eller kirurgi (i svelg/gane) (2).

Narkolepsi behandles medikamentelt med sikte på å redusere symptomer som søvnighet, katapleksi, hallusinasjoner og søvnparalyse, samt bedre søvnkvaliteten. Sentralstimulantia som metylfenidat, modafenil eller natriumoksybat benyttes til å øke våkenhet. Trisykliske antidepressiva som klomipramin, selektive serotonin reopptakshemmere (SSRI) som fluoksetin, paroksetin, samt selektive serotonin-noradrenalin reopptakshemmere (SNRI) benyttes for å bedre symptomer som katapleksi, hallusinasjoner og søvnparalyse. Søvnhygiene, livsførsel og tilrettelegging er også en del av behandlingen, og natriumoksybat, kortidsvirkende benzodiazepiner eller melatonin brukes for å bedre nattlig søvnkvalitet (3,4).

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

- Ingen relevante identifisert

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

- Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (5-7)

Metodevarsler

- Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel (1)

Klinisk forskning

De antatt viktigste studiene for vurdering av metoden er vist i tabellen under:

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter med obstruktiv søvnapné (N=476)	Solriamfetol p.o 37,5, 75, 150 og 300 mg + placebo (5 armer)	-	Maintenance of Wakefulness Test (MWT) og Epworth Sleepiness Scale (ESS) fra baseline til 12 uker	NCT02348606 . Fase 3.	Ferdig. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30521757?dopt=Abstract
Voksne pasienter med narkolepsi (N=239)	Solriamfetol p.o. 75, 150 og 300 mg + placebo (4 armer)	-	Maintenance of Wakefulness Test (MWT) og Epworth Sleepiness Scale (ESS) fra baseline til 12 uker	NCT02348593 . Fase 3.	Ferdig, men under QC. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02348593
Voksne pasienter med OSA eller narkolepsi (N=645)	Solriamfetol p.o. 75- 300 mg x 1	-	Antall pasienter med bivirkninger	NCT02348632	Ferdig, men under QC. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02348632

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

Klinisk effekt relativt til komparator	☒
Sikkerhet relativt til komparator	☒
Kostnader/ressursbruk	☒
Kostnadseffektivitet	☒
Organisatoriske konsekvenser	☐
Etikk	☐
Juridiske konsekvenser	☐
Annet	☐

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	☒	Legemiddelverket foreslår kostnad-nytte analyse
Fullstendig metodevurdering	☐	

Hovedkilder til informasjon

1. Solriamfetol. (26. mars 2019). Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 15. april 2019, fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/jzp-110/>
2. Snorking og søvnapné. Oslo universitetssykehus. <https://oslo-universitetssykehus.no/behandlinger/snorking-og-sovnapn#les-mer-om-cpap-behandling>
3. Narkolepsi. Oslo universitetssykehus. <https://oslo-universitetssykehus.no/fag-og-forskning/nasjonale-og-regionale-tjenester/nyheter/narkolepsi>
4. Narkolepsi, Norsk Legemiddelhandbok; Hentet 04.06.19 fra: <https://www.legemiddelhandboka.no/legacy/chapter/T6.8.1>
5. Abad VC, et al. (2018). *Solriamfetol for the treatment of daytime sleepiness in obstructive sleep apnea*. *Expert Rev Respir Med*. doi: 10.1080/17476348.2018.1541742.
6. De Biase S, et al. (2017). *Investigational therapies for the treatment of narcolepsy*. *Expert Opin Investig Drugs*. 26(8), 953-963.
7. *Solriamfetol for treating excessive sleepiness caused by narcolepsy or obstructive sleep apnoea [ID1499]*. (2018). (Proposed [GID-TA10430]). London: National Institute for Health and Care Excellence. Hentet 15. April 2019, fra <https://www.nice.org.uk/guidance/proposed/gid-ta10430/documents>
8. Sunosi, Legemiddelvisning; Hentet 19.05.2020 fra: <https://www.legemiddelsok.no/sider/Legemiddelvisning.aspx?pakningId=893082fc-7ba6-464d-b351-293cd845874a&searchquery=solriamfetol&f=Han;Mtl;Vir;ATC;Var;Ikk;Mar;Mid;Avr;gen;par;&pane=0>

Dato for første publisering 21.06.2019

Siste oppdatering 22.05.2020

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](mailto:sekretariatet@nyemetoder.no).

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

1.Hvilken metode gjelder innspillet?	
Metodens ID nummer*:	ID2020_046
Metodens tittel:	Solriamfetol mot uttalt søvnighet ved narkolepsi og obstruktiv søvnapné

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

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Navn	Nils-Peter Ipland
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Jazz Pharmaceuticals
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	NilsPeter.Ipland@jazzpharma.com +45 40253099

3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)
Sunosi (solriamfetol) er et nytt legemiddel der resulterer i bedring av våkenhet og reduksjon av uttalt søvnighet på dagtid (EDS) hos voksne pasienter med narkolepsi (med eller uten katapleksi) og bedring av våkenhet og reduksjon av uttalt søvnighet på dagtid (EDS) hos voksne pasienter med obstruktiv søvnapné (OSA), hvor EDS ikke har blitt godt nok behandlet med primærbehandling av OSA, slik som pustemaske (<i>continuous positive airway pressure</i>, CPAP). Sunosi metaboliseres ikke men udskilles via nyrene. Det påvirker ikke CYP systemet, har lav proteinbinding og har derfor ringe potentiale for farmakokinetisk interaksjon. Det har betydning for p-pillers effekt samt anden medicin.

Sunosi skal tages hver morgen og holder sin effekt ud over 9 timer
Sunosi har et lavt misbrugs potentiale
For behandling af EDS ved OSA er Sunosi eneste godkendte farmako terapi.

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: **Nej**
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:

Sunosi (solriamfetol) er et nytt legemiddel indisert til:

Narkolepsi:

- bedring av våkenhet og reduksjon av uttalt søvnighet på dagtid (EDS) hos voksne pasienter med **narkolepsi** (med eller uten katapleksi)

Residual EDS ved OSA:

- bedring av våkenhet og reduksjon av uttalt søvnighet på dagtid (EDS) hos voksne pasienter med **obstruktiv søvnapné (OSA), hvor EDS ikke har blitt godt nok behandlet med primærbehandling** av OSA, slik som pustemaske (*continuous positive airway pressure*, CPAP).

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

Beskriv kortfattet:

Narkolepsi:

Narkolepsi behandles medikamentelt med sikte på å redusere symptomer som søvnighet, katapleksi, hallisunasjoner og søvnparalyse, samt bedre søvnkvaliteten. Sentralstimulantia som metylfenidat, modafenil eller natriumoksibat benyttes til å øke våkenhet. Trisykliske antidepressiva som klomipramin, selektive serotonin reopptakshemmere (SSRI) som fluoksetin, paroksetin, samt selektive serotonin-noradrenalin reopptakshemmere (SNRI)

benyttes for å bedre symptomer som katapleksi, hallisunasjoner og søvnparalyse. Søvnhygiene, livsførsel og tilrettelegging er også en del av behandlingen, og natriumoksybat, kortidsvirkende benzodiazepiner eller melatonin brukes for å bedre nattlig søvnkvalitet. Modiodal, metylfenidat, deksamfetamin/amfetamin og natriumoksybat er finansiert over Folketrygden (dog med individuell søknad og ikke forhåndsgodkjent med unntak metylfenidat), pitolisant er finansiert av helseforetakene (H-resept). Trisykliske antidepressiver (SNRI/SSRI), melatonin og benzodiazepiner får ikke refusjon.

Finansieringsansvar for Solriamfetol forventes å bli tildelt Spesialisthelsetjenestens (H-resept), og det eneste nåværende behandlingsalternativet med H-resept er pitolisant. Pitolisant er indisert for voksne, for behandling av narkolepsi med eller uten katapleksi

OSA:

Behandlingsalternativene ved obstruktiv søvnapné består av livsstilsendringer, apnéskinne, CPAP eller kirurgi (i svelg/gane).

Der er ingen godkjent farmakoterapi.

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

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

I registrerings studier viser Sunosi signifikant forbedring på såvel Maintenance of Wakefulness Test (MWT) og Epworth Sleepiness Scale (ESS) sammenlignet med placebo. Forbedringene er klinisk relevante

Ved anvendelse af Sunosi forventes en forbedring af EDS for pasienter med Narkolepsi og residual EDS ved OSA, målt ved regelmæssig monitoring jf. gældende kliniske praksis, herunder Epworth Sleepiness Scale (ESS) samt klinisk vurdering.

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:

Medikamentet har MT i Norge. Solriamfetol ble godkjent av EMA 16. januar 2020

--

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:

Jazz Pharmaceuticals er produsent og markedsføringsindehaver af Solriamfetol og har derved økonomiske interesser i saken.

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 ID 2020_046 - Solriamfetol mot uttalt søvnighet ved narkolepsi og obstruktiv søvnapné

Faglige innspill

Regionalt fagmiljø for autisme, ADHD, Tourettes syndrom og narkolepsi Helse Vest skal bidra til gode tjenestetilbud til diagnosen narkolepsi og vår virksomhet omfatter blant annet formidling, fagutvikling, konsultasjon, veiledning, rådgiving, forskning og undervisning. Narkolepsi er en sjelden nevrologisk tilstand som fører hos mange pasienter til stor funksjonsnedsettelse og vansker med å fungere godt i skole, utdanning, jobb, fritid, familie og dagliglivet generelt. Sykdommen er vanskelig å behandle optimalt og mange har behov for kombinasjonsterapi med flere forskjellige legemidler for å få optimal behandlingseffekt. Uansett medikamentvalg er legemidlene ikke en grunnleggende behandling for narkolepsi, men fører kun til symptomatisk dempning av symptomene. Målet er å finne balansen mellom god nok effekt og eventuelle bivirkninger. Mange av disse pasientene kan oppleve plagsomme bivirkninger av de våkenhetsfremmende legemidlene som er mest i bruk i dag (modiodal og metylfenidat) og kan av den grunn ikke bruke disse. Det er i utgangspunktet relativt få våkenhetsfremmende legemidler å velge mellom, og hvis man får bivirkninger av en legemiddelgruppe smalner utvalget ytterligere inn. Derfor er det svært viktig at narkolepsipasienter får tilgang til en større variasjon av nyere legemidler med effekt på dagtidssøvnighet. Søvnighet på dagtid er det mest funksjonsnedsettende symptomet ved narkolepsi. Solriamfetol har dokumentert effekt på reduksjon av dagtidssøvnighet hos narkolepsipasienter.

Som et regionalt fagmiljø for narkolepsi i Helse Vest, støtter vi søknad om metodevurdering for Solriamfetol. Vi viser også til kapittelet om narkolepsi i nevrologenes faglige veileder: nevroNEL: <https://nevrologi.legehandboka.no/handboken/sykdommer/alle-sykdommer/alfabetisk-oversikt/narkolepsi/>.»

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Heike Eichele Unni Sagstad	Lege, MD PhD Seksjonsleder	Regionalt fagmiljø for autisme, ADHD, Tourettes syndrom og narkolepsi Helse Vest Kronstad DPS Haukeland universitetssjukehus

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

Ønskelig med nasjonal metodevurdering.

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2020_046

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 1.6.2020 NEI ☐

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

Ny behandling av narkolepsi som er en sjelden sykdom, 2 andre legemidler foreslått overført 2021

Saksnummer 125-20 Oppsummering fra sekretariatet

ID2020_047_Meksiletin til symptomatisk behandling av myotoni hos voksne pasienter med non-dystrofiske myotone forstyrrelser. (Metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarsel:

- Ny MT av et kjent virkestoff
- Legemiddelet har MT i Norge og EU
- Metoden er tilkjent orphan drug designation
- Klassifisert som et antiarytmika og virker ved å blokkere natriumkanaler, og dermed hemme tilstrømming av natriumioner i muskelceller. Dette reduserer aksjonspotensialets varighet og resulterer i at muskelcellene relakserer.
- Formulert som harde kapsler og administreres peroralt
- Foreligger en avsluttet fase III studie
- Legemiddelverket foreslår hurtig 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:

Innspill: Ingen

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen med vedlegg er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Påvirker ingen nasjonale faglige retningslinjer.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 01.02.2019. Orphan drug, overført fra folketrygden, men ikke markedsført i Norge foreløpig.



Meksiletin til symptomatisk behandling av myotoni hos voksne pasienter med non-dystrofiske myotone forstyrrelser.

Type metode: Legemiddel

Område i MedNytt: Muskel og skjelett; Sjeldne diagnoser

Generisk navn: Meksiletin

Handelsnavn:

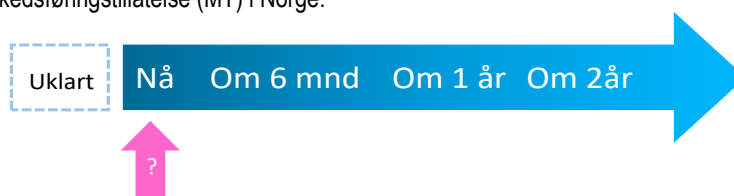
MT søker/innehaver:

Synonymer virkestoff: N/A

Synonymer indikasjon: **NO:** Myotone forstyrrelser; Myotonia fluctuans; Medfødt paramyotoni; Eulenburg-sykdom; Paramyotonia congenita, **ENG:** Myotonic Disorders; Myotonic Dystrophy; Eulenburg Disease; Myotonic Myopathies; Myotonia Fluctuans; Paralysis Periodica Paramyotonia; Paramyotonia Congenita

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Metoden omfatter en ny markedsføringstillatelse av et kjent virkestoff. Metoden har MT i Norge og EU. Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (1).

Forventet finansieringsordning

Sykehus	☒	Overført til sykehusfinansiering fra 01.02.2019
Blå resept	☐	
Egenfinansiering	☐	
Usikkert	☐	

Beskrivelse av den nye metoden

Meksiletin er klassifisert som et antiarytmika og virker ved å blokkere natriumkanaler, og dermed hemme tilstrømming av natriumioner i muskelceller. Dette reduserer aksjonspotensialets varighet og resulterer i at muskelcellene relaxerer (2).

Preparater med meksiletin fins i dag på markedet i enkelte europeiske land til behandling av ventrikulær takykardi. I Frankrike har meksiletin vært godkjent til behandling av myotone forstyrrelser siden 2010. I den foreliggende MT-søknaden søkes det om godkjenning av meksiletin til behandling av myotone forstyrrelser i hele EU. Meksiletin er formulert som harde kapsler og administreres peroralt.

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Myotone forstyrrelser er arvelige, sjeldne sykdommer som forårsakes av funksjonssvikt i skjelettmuskulaturens ione kanaler. Myotone forstyrrelser omfatter sykdomsgruppene dystrofisk myotoni (DM) og nondystrofisk myotoni (NDM). Felles for dem er vansker med avslapning av muskulatur etter muskelsammentrekning og økt krampetendens. Både DM og NDM kan igjen deles inn i en rekke undergrupper avhengig av hvilket gen som gir opphav til funksjonssvikten. Symptomer, sykdomsforløp og prognose vil avhenge av hvilken spesifikk undergruppe pasienten tilhører, og kan variere fra tilstander med kun milde plager til tilstander med alvorlige symptomer og høy risiko for tidlig død (3, 4).

Det anslås at forekomsten av dystrofe myotonier er i størrelsesorden 5-10/100 000 (3). Forekomsten av nondystrofe myotonier er ikke kjent, men antas å være enda lavere enn dette (5).

Dagens behandling

Det finnes i dag ingen kurativ behandling for myotone forstyrrelser. Strukturert oppfølging av helsepersonell anbefales for å overvåke sykdomsutviklingen og tilpasse tiltak og behandlingsopplegg. Off-label bruk av meksiletin på godkjenningsfritak er i dag et alternativ som symptomlindrende behandling ved myotone forstyrrelser (6).

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter -norske

Ingen relevante norske systematiske oversikter eller metodevurderinger er identifisert.

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Det foreligger minst én relevant internasjonal systematisk oversikt (7).

Metodevariser

Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel (8).

Klinisk forskning

De antatt viktigste studiene for vurdering av metoden er vist i tabellen under:

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfall	Studienummer* og fase	Forventet ferdig
Voksne pasienter med én av to typer NDM som er genetisk bekræftet: myotonia congenita eller paramyotonia congenita (N=24)	Meksiletin daglig i 18 dager (fase I). Etter en firedagers «wash out»-periode, ble placebo administrert daglig i 18 nye dager (fase II).	Placebo daglig i 18 dager (fase I). Etter en firedagers «wash out»-periode, ble meksiletin administrert daglig i 18 nye dager (fase II).	Egenrapportert muskelstivhet angitt på en visuell analog skala ved studiestart og etter fase I og II	NCT02336477 , Fase III	Avsluttet

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Hvilke aspekter kan være relevante for en metodevurdering

Klinisk effekt	☒
Sikkerhet/bivirkninger	☒
Kostnader/ressursbruk	☒
Kostnadseffektivitet	☒
Organisatoriske konsekvenser	☐
Etikk	☐
Juridiske konsekvenser	☐
Annet	☐

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	☒
Fullstendig metodevurdering	☐

Hovedkilder til informasjon

- (1) *Mexiletine hydrochloride*. Community register of orphan medicinal products. Hentet 28.02.2018, fra <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/o1353.htm>
- (2) *Mexiletine Hydrochloride*. Drugs.com. Hentet 28.02.2018, fra <https://www.drugs.com/pro/mexiletine.html>
- (3) *Dystrofia myotonika type 1*. Frambu kompetansesenter for sjeldne diagnoser. Hentet 28.02.2018, fra <http://www.frambu.no/hovedmeny/diagnoser/dystrofia-myotonika-type-1/medisinsk-beskrivelse-type-1/ce9af66a-3e4a-4c84-bc1d-f7727007720f>
- (4) *Dystrofia myotonika type 2*. Frambu kompetansesenter for sjeldne diagnoser. Hentet 28.02.2018, fra <http://www.frambu.no/hovedmeny/diagnoser/dystrofia-myotonika-type-2/beskrivelse-av-diagnosen/c7f8dad0-72b2-4a7a-a54d-ae49541416e5>
- (5) *Myotonier (nondystrofe)* (oppdatert 07.11.2016). Norsk Elektronisk Legehåndbok. Hentet 28.02.2018, fra <http://nevro.legehandboka.no/handboken/sykdommer/nevromuskulære-sykdommer/sykdommer-og-symptomer/myotonier-nondystrofe/>
- (6) *Dystrophia Myotonica (DM1) – Skandinavisk konsensusprogram* (oppdatert 07.01.2010). Hentet 28.02.2018, fra https://oslo-universitetssykehus.no/seksjon/nasjonal-kompetansetjeneste-for-sjeldne-diagnoser/Documents/Konsensusprogra_Dystrofia_myotonika_type1.pdf
- (7) *Drug treatment for myotonia* (oppdatert 25.01.2006). The Cochrane Library. Hentet 28.02.2018, fra <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD004762.pub2/abstract;jsessionid=96FF920D6D48FD471B553D1A7836FFDB.f01t02>
- (8) *Orientering om nyt lægemiddel: Mexiletine*. (26. oktober 2017). København: Amgro. Hentet 13.02.2018, fra <http://www.amgro.dk/media/46008/mexiletine-myotonia.pdf>

Dato for første publisering

19.03.2018

Siste oppdatering

23.06.2020

Om metodevarslingsfunksjonen

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. Statens legemiddelverk har ansvar for informasjonen gitt i metodevarsler om legemidler. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Om MedNytt](#).

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2020_047

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.2.2019 NEI ☐

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

Orphan drug, overført fra folketrygden, men ikke markedsført i Norge foreløpig

Saksnummer 126-20 Oppsummering fra sekretariatet

ID2020_052_Remdesivir (Veklury) til behandling av COVID-19 hos pasienter ≥12 år med pneumoni som har behov for oksygenbehandling (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet

- Gjelder et nytt virkestoff.
- Metoden har nylig fått innvilget betinget markedsføringstillatelse (conditional marketing authorisation) av EMA etter en «rolling review»-prosedyre.
- Remdesivir er et antiviralt legemiddel som virker ved å hemme SARS-CoV-2 RNA-avhengig RNA-polymerase. Dette resulterer i forsinket virusreplikasjon.
- Koronaviruset SARS-Cov-2 er årsak til luftveissykdommen covid-19.
- Enkelte pasienter med covid-19 får lungebetennelse og noen av disse får behov for intensivbehandling over lengre tid.
- Det foreligger ingen spesifikk behandling eller vaksine mot covid-19, men ulike legemiddel er under utprøving i kliniske studier.
- Pasientgrunnet for behandling med remdesivir i Norge er usikkert og vil avhenge av smittesituasjon og fremtidige effekt- og sikkerhetsdata for legemiddelet. Så langt i 2020 har 935 norske pasienter blitt lagt inn på norske sjukehus grunnet covid-19, 223 av disse på intensivavdeling (tall per 1. juli 2020). Tjueseks norske sjukehus deltar i WHO SOLIDARITY-studien der bl.a. effekt og sikkerhet ved bruk av remdesivir ved covid-19 blir undersøkt. På nåværende tidspunkt er bruk mest aktuelt innenfor rammene av denne kliniske studien.
- Administreres som infusjon.
- Det foreligger to randomiserte kliniske studier. En er avsluttet og publisasjon foreligger, en er forventet avsluttet i 2023, preliminær publisasjon foreligger. Det forventes flere studier fremover.
- Statens legemiddelverk foreslår en forenklet metodevurdering.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen

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

Faglig innspill: Kjenner til to randomiserte studier. Det er klinisk behov for metoden. Har erfaring med metoden kun som ledd i WHO Solidarity trial. Bør prioriteres for metodevurdering. Det finnes tilstrekkelig publisert kunnskap, men bedre kunnskap forventes gjennom Solidarity-studien. Etablert alternativ til metoden er deksametason i lavdose. Det bør vurderes om en skal vente til resultatene fra Solidarity-studien foreligger.

Samlet vurdering/prioritering: Avvente resultater fra Solidarity-studien før metodevurdering.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen

NYE METODER

Helse Sør-Øst RHF:

Faglig innspill: Innspill fra intensivavdeling Rikshospitalet ved Akuttklinikken Oslo Universitetssykehus (hele innspillet vedlagt):

- Siden datagrunnlaget som påviser positiv effekt for tiden er svak og bivirkningspotensialet ukjent, bør Remdesivir kun administreres under kontrollerte, randomiserte og blindete studier. WHO NOR-SOLIDARITY studien oppfyller disse krav og bruk av Remdesivir i denne studien anses derfor som riktig og viktig. Derimot bør Remdesivir mest sannsynlig ikke anvendes utenfor studiesetting og bør derfor ikke tilbys som standard behandling ved påvist COVID-19 infeksjon og oksygenbehov i Norge inntil bedre terapieffekt og sikkerhet er påvist.
- Tilgangen til Remdesivir fremover er usikker. I Norge er det tilgang til Remdesivir gjennom WHO ledet NOR-SOLIDARITY studien hvor flere sykehus i Helse Sør-Øst og andre helseregioner deltar.
- Remdesivir har ikke vist effekt i tidligere studier ved hepatitt C eller Ebola, mens det ikke er kartlagt om bivirkninger spesielt i den mest alvorlig syke gruppen som kommer til intensivavdeling utgjør en trussel for overlevelse og/eller ytterlige organsvikt.
- Et tilleggs-argument imot innkjøp av større mengder Remdesivir er den per i dag lave insidensen av COVID-19 infeksjoner i Norge (juli 2020), mens det er en pågående pandemi i flere andre land hvor effekter og bivirkninger av Remdesivir kan bli undersøkt.

Helse Midt Norge RHF:

Faglig innspill: Dette medikamentet bruker vi i den pågående WHO studien. Det finnes positive data på remdesivir, men denne studien med mer variasjon i studiepopulasjonen enn i de studiene som finnes hittil, er ennå ikke avsluttet. Medikamentet er nå kun tilgjengelig i studien, men vil være ønskelig i vanlig bruk når studien avsluttes til høsten.

Samlet vurdering/prioritering: Støtter SLV sin anbefaling om en forenklet vurdering

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer påvirkes.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plasseres hos RHF-ene og Norge har meldt sin interesse i å delta i et felles europeisk innkjøp (JPA).

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Remdesivir til behandling av COVID-19 hos pasientar (≥ 12 år) med pneumoni som treng oksygenbehandling.

1.1 Oppsummering

Metoden omhandler eit nytt virkestoff. Metoden har [nylig fått innvilga vilkårsbunden marknadsføringsløyve](#) (conditional marketing authorisation) av det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) etter ein «rolling review»-prosedyre.

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: Ingen kjent
ATC-kode
Virkestoffnamn: Remdesivir
Handelsnamn: NA
Legemiddelform: Infusjon
MT-søker/innehavar:
Gilead (6)

1.3 Type metode

- ☒ Legemiddel
☐ Diagnostikk
☐ Medisinsk utstyr
☐ Anna:

1.4 Finansieringsansvar

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

1.5 Fagfelt i MedNytt

Infeksjon; Luftveiar

1.6 Bestillingsanbefaling

Metodevurderinger

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

Kommentar:

1.7 Relevante vurderingselement for ei metodevurdering

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

Kommentar:

Folkhelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarslng. Metodevarslng skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Et metodevarsel er ingen vurdering av metoden. MedNytt er Folkhelseinstituttets publiseringsplattform for 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. Skildring av metoden

Skildring av sjukdom og pasientgrunnlag

Koronaviruset SARS-Cov-2 er årsak til luftvegssjukdommen covid-19 (coronavirus disease 2019), og blei oppdaga i januar 2020 (1). Viruset er svært smittsamt og smitter hovudsakleg via drope- og kontaktsmitte. Inkubasjonstida (tida frå ein er smitta til sjukdommen gir symptom) er vanlegvis 5-6 dagar. Nokre personar, særleg barn og yngre vaksne, kan ha covid-19 utan å utvikle symptom, men dei fleste sjuke får milde luftvegsymptom som går over utan behov for behandling i løpet av ein til to veker. Etter 4-7 dagar med milde symptom får nokre lungebetennelse (pneumoni) med tung pust, forverring av hoste og stigande feber. Ein del har behov for å bli innlagde på sjukehus. Hos nokre blir symptoma så alvorlege at dei får behov for intensivbehandling over lengre tid. Ein kan sjå forskjellige komplikasjonar ved alvorleg covid-19, mellom anna lungeskade, hjarte-karsjukdom og koagulasjonsforstyrningar. Dødsfall førekjem blant nokre av dei som blir alvorleg sjuke. Informasjon om risikofaktorar for å få alvorleg sjukdom er førebels avgrensa, men innlegging på sjukehus, intensivbehandling og dødsfall er vanlegare hos eldre og personar med underliggende sjukdommar (1).

Pasientgrunnlaget for behandling med remdesivir i Noreg er forbunden med stor uvisse. Så langt i 2020 har 935 norske pasientar blitt lagt inn på norske sjukehus grunna covid-19, 223 av desse på intensivavdeling (2). Kor mange pasientar med covid-19 som vil kunne vere aktuelle for remdesivirbehandling vil i stor grad avhenge av den vidare smittesituasjonen for SARS-Cov-2, samt framtidige effekt- og sikkerheitsdata for legemiddelet. Tjueseks norske sjukehus deltek i [WHO SOLIDARITY-studien](#) kor mellom anna effekt og sikkerheit ved bruk av remdesivir ved covid-19 blir undersøkt. På noverande tidspunkt er bruk mest aktuelt innanfor rammene av denne kliniske studien.

Dagens behandling

I dag føreligg det ingen spesifikk behandling eller vaksine mot covid-19, men ulike legemiddel er under utprøving i kliniske studiar. Pasientar med covid-19 blir isolerte og smitteverntiltak sett i verk. Den generelle behandlinga består i febernedssettande medikament og oksygentilførsel ved behov, samt intravenøs væskebehandling. Bruk av respirator er aktuelt hos alvorleg sjuke på intensivavdeling (3, 4).

Verknadsmekanisme	Remdesivir er eit antiviralt legemiddel som verkar ved å hemme SARS-CoV-2 RNA-avhengig RNA-polymerase. Dette resulterer i forsinka virusreplikasjon.
Tidligare godkjent indikasjon	NA
Mulig indikasjon	Behandling av covid-19 hos vaksne og unge (frå 12 års alder med kroppsvekt over 40 kg) med plenumoni som treng oksygenbehandling (5).
Kommentar frå FHI ved Companion Diagnostics [Dersom metoden dreier seg om companion diagnostics, skriver FHI om testen her]	☐ Metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis) ☒ Metoden vil ikkje medføre bruk av ny diagnostisk metode (allereie etablert diagnostisk praksis) Kommentar frå FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studiar

Det føreligg klinisk dokumentasjon i form av minst to randomiserte, dobbeltblinda placebo-kontrollerte klinisk studiar. Det ventast at fleire studiar vil bli aktuelle i tida framover.

Populasjon (n=tal på deltakarar)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovuddutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultat
Hospitaliserte vaksne pasientar med covid-19 med påvist involvering av nedre luftvegar (N=1063), stratifisert på alvorsgrad (n=120 med mild/moderat sjukdom, n=943 med alvorleg sjukdom)	Remdesivir 200 mg i.v. d1, etterfølgd av remdesivir 100 mg i.v. i opptil 9 d (n=541)	Placebo (n=522)	Tid til klinisk forbetring innan 28 dagar etter randomisering (skrive ut frå sjukehus eller hospitalisert utan trong til oksygenbehandling)	NCT04280705 (NIAID ACTT-1 Study), fase 3	Estimert avslutta 1. april 2023. Preliminære resultat er publiserte .
Hospitaliserte vaksne pasientar med covid-19 med pneumoni (N=237)	Remdesivir 200 mg i.v. d1, etterfølgd av remdesivir 100 mg i.v. i 9 d (n=158)	Placebo (n=79)	Tid til klinisk forbetring innan 28 dagar etter randomisering (betring på ein 6-punkts skala med vurdering av klinisk status)	NCT04257656 , fase 3	Avslutta, publikasjon føreligg

3.2 Metodevurderingar og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Ingen relevante identifisert
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Cochrane (2020). Living mapping and living systematic review of Covid-19 studies: Pharmacologic treatments for COVID-19 patient – Remdesivir vs Placebo [oppdaterer meta-analysen kvar veke. Per 26.06.2020 er det dei 2 randomiserte kliniske studiane (NCT04280705 og NCT04257656) som er inkluderte] - Singh AK, Singh A, Singh R, Misra A. Remdesivir in COVID-19: A critical review of pharmacology, pre-clinical and clinical. Diabetes Metab Syndr. 2020;14(4):641-648. - COVID 19 rapid evidence summary: Remdesivir for treating hospitalised patients with suspected or confirmed COVID-19. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2020. Evidence summary [ES27]
Metodevarsel	- Ingen relevante identifisert

4. Referansar

1. Fakta om koronaviruset SARS-CoV-2 og sjukdommen covid-19: Folkehelseinstituttet. [oppdatert 18. juni 2020]. Tilgjengelig frå: <https://www.fhi.no/nettpub/coronavirus/fakta-og-kunnskap-om-covid-19/fakta-om-koronavirus-coronavirus-2019-ncov/?term=&h=1>
2. Statistikk om koronavirus og covid-19. Folkehelseinstituttet. [oppdatert 26. juni 2020]. Tilgjengelig frå: <https://www.fhi.no/sv/smittestomme-sykdommer/corona/dags-og-ukerapporter/dags-og-ukerapporter-om-koronavirus/#ukesrapporter-og-eldre-dagsrapporter-for-nedlasting>
3. Covid-19. Norsk elektronisk legehåndbok. [oppdatert 24.06.2020]. Tilgjengelig frå: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/infeksjoner/tilstander-og-sykdommer/virusinfeksjoner/covid-19/>
4. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. National Institutes of Health. [oppdatert 25.06.2020]. Tilgjengelig frå: <https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/covid19treatmentguidelines.pdf>
5. Product Information as approved by the CHMP on 25 June 2020, pending endorsement by the European Commission. European Medicines Agency. [oppdatert 25. juni 2020]. Tilgjengelig frå: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/veklury-product-information-approved-chmp-25-june-2020-pending-endorsement-european-commission_en.pdf
6. Remdesivir [nettdokument]. Specialist Pharmacy Service, NHS. [oppdatert 19. juni 2020; lest 26. juni 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/remdesivir/>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringar gjort i dokument
01.07.2020	Laget metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2020 _052 Remdesivir (Veklury) til behandling av COVID-19 hos pasienter ≥ 12 år med pneumoni som trenger oksygenbehandling	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	2 randomiserte studier
Er det klinisk behov for metoden?	Ja
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Kun som ledd i WHO solidarity trial
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, men bedre kunnskap forventes gjennom Solidarity-studien.
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Deksametason i lavdose
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	En bør vurdere om en skal vente til resultatene fra Solidarity-studien foreligger.

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Trond Bruun	Seksjonsoverlege	Seksjon for infeksjonssjukdommar, Medisinsk klinikk, Haukeland universitetssjukehus

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

Avvente resultater fra Solidarity-studien.
--

Bestillerforum RHF - metodevarsel Remdesivir

Akuttklinikken
Avdeling for Anestesiologi
Anestesiologi Administrasjon

Vår ref.: Deres ref.: Saksbeh.: Dato:
ID2020_06520 8.7.2020
Oppgis ved all henvendelse

Innspill til Bestillerforum RHF 31. august 2020

Metodevarsel «Remdesivir til behandling av COVID-19»

Uttalelse fra:

*Intensivavdeling Rikshospitalet ved Akuttklinikken Oslo Universitetssykehus
ved Søren Pischke, PhD, Overlege ved Intensivavdeling, anestesiolog og forsker ved Immunologisk Institutt OUS*

Remdesivir har blitt godkjent til behandling av COVID-19 pasienter i USA og EU, samtidig har USA sikret seg forsyning med Remdesivir de neste månedene, slik at tilgang til Remdesivir mest sannsynligvis er usikker. I Norge er det tilgang til Remdesivir gjennom WHO ledet NOR-SOLIDARITY studien hvor flere sykehus i Helse Sør-Øst og andre helseregioner deltar i.

Datagrunnlag for terapieffekt av Remdesivir i COVID-19 anses som svært lav. Det er ikke påvist reduksjon i mortalitet, morbiditet, antall dager på respirator, antall dager på intensivavdeling eller antall dager på sykehus i de 2 studiene som er tilgjengelige og som er sitert i metodevarsel. Eneste påviste effekt i NEJM studien er en forkortet tid til symptomfrihet. Dette er et usikker og vanligvis vitenskapelig ikke akseptert mål for behandlingseffekt som kan lett tenkes å være overtolket. I tillegg er det verdt å nevne at denne studien var legemiddelfirma (Gilead) finansiert, ble stoppet for tidlig og var ikke blindet. I tillegg var 80% av pasientpopulasjonen fra USA med en annen demografi enn i Norge, og kun 15% av pasientene hadde sitt utkomme målt ved det pre-spesifiserte 28-dagers endepunktet. I tillegg ble det primære endepunktet forandret før publikasjonen (dog mest sannsynligvis før randomiseringskoden ble åpnet). Den andre mindre studien publisert i Lancet (også sitert i metodevarsel), som var en blindet randomisert studie, kunne ikke påvise noe effekt av behandling med Remdesivir.

Remdesivir har ikke vist effekt i tidligere studier ved hepatitt C eller Ebola, mens det ikke er kartlagt om bivirkninger spesielt i den mest alvorlig syke gruppen som kommer til intensivavdeling utgjør en trussel for overlevelse og/eller ytterlige organsvikt. Studien publisert i NEJM hadde lav forekomst av akutt nyresvikt i begge grupper (0,7% i Remdesivir gruppen), noe som ikke gir nok datagrunnlag for å konkludere om bivirkningspotensialet av Remdesivir ved nyresvikt. Nyresvikt er den mest hyppige organsvikten etter lungesvikt i COVID-19 pasienter.

Siden datagrunnlaget som påviser positiv effekt for tiden er svak og bivirkningspotensialet ukjent, bør Remdesivir etter vår mening kun administreres under kontrollerte, randomiserte og blindete studier. WHO NOR-SOLIDARITY studien oppfyller disse krav og bruk av Remdesivir i denne studien anses derfor som riktig og viktig. Derimot bør Remdesivir mest sannsynlig ikke anvendes utenfor studiesetting og bør derfor ikke tilbys som standard behandling ved påvist COVID-19 infeksjon og oksygenbehov i Norge inntil bedre terapieffekt og sikkerhet er påvist. Et tilleggs argument imot innkjøp av større mengder Remdesivir er den per i dag lave insidensen av COVID-19 infeksjoner i Norge, mens det er en pågående pandemi i flere andre land hvor effekter og bivirkninger av Remdesivir kan bli undersøkt.

Søren Pischke (sign)



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 ID2020_052 Remdesivir (Veklury) til behandling av COVID-19 hos pasienter ≥ 12 år med pneumoni som trenger 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.	
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?	Dette medikamentet bruker vi i den pågående WHO studien. Det finnes positive data på remdesivir, men denne studien med mer variasjon i studiepopulasjonen enn i de studiene som finnes hittil, er ennå ikke avsluttet. Medikamentet er nå kun tilgjengelig i studien, men vil være ønskelig i vanlig bruk når studien avsluttes til høsten.

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Raisa Hannula	Avdelingssjef Avdeling for infeksjonssykdommer	St Olavs hospital

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

Støtter SLV sin anbefaling om en forenklet vurdering
--

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2020_052

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:

Finansieringsansvaret plasseres hos RHF-ene og Norge har meldt sin interesse i å delta i et felles europeisk innkjøp (JPA).

Saksnummer 127-20 Oppsummering fra sekretariatet

ID2020_055_ Belantamab mafodotin (Blenrep) som monoterapi for behandling av multipelt myelom hos voksne pasienter, som har fått minst fire tidligere behandlinger og med sykdom som er refraktær for minst én proteasomhemmer, ett immunmodulatorisk middel og et anti-CD38 monoklonalt antistoff, og som har vist sykdomsprogresjon ved den siste behandlingen. (metodevarslet)

Kort om metoden fra metodevarslet

- Nytt virkestoff.
- 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).
- Tilkjent orphan drug designation av EMA.
- Myelomatose er den nest vanligste blodkreftsykdommen i Norge.
- Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst en klinisk studie. Fra en randomisert fase II studie (DREAMM 2) som estimeres fullført i november 2020 foreligger ORR (Overall Response Rate)-data mens OS (Overall survival) og PFS(Progression Free Survival)-data fortsatt er umodne. En randomisert fase III studie (DREAMM 3) rekrutter fortsatt og estimeres fullført i juni 2024.
- Statens legemiddelverk foreslår en hurtig metodevurdering.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Bør behandles på augustmøtet i Bestillerforum RHF. Preparatet ble varslet riktig i forhold til tidslinjene i EMA til møte i september, men prosessen med få markedsføringstillatelse har gått raskere enn forventet.

Notere: Metodevarslet blir behandlet på et tidligere møte enn først planlagt etter innspill fra Sykehusinnkjøp HF – se over. Ordinær innspillsprosess i Nye metoder rekker dermed ikke å fullføres i forkant av møtet. Eventuelle innspill til metodevarslet/eventuelt oppdrag som kommer inn etter augustmøtet får behandles i et senere møte.

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Belantamab mafodotin er indisert som monoterapi for behandling av multipelt myelom hos voksne pasienter, som har fått minst fire tidligere behandlinger og med sykdom som er refraktær for minst én proteasomhemmer, ett immunmodulatorisk middel og et anti-CD38 monoklonalt antistoff, og som har vist sykdomsprogresjon ved den siste behandlingen.

1.1 Oppsummering

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

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: L01XC
Virkestoffnavn:
Belantamab mafodotin
Handelsnavn: NA
Legemiddelform: Pulver til intravenøs infusjon
MT-søker/innehaver:
GlaxoSmithKline (1)

1.3 Metodetype

- ☒ Legemiddel
☐ Diagnostikk
☐ Medisinsk utstyr
☐ Annet: *Genterapi/Vaksine*

1.4 Finansieringsansvar

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

1.5 Fagområde

Kreftsykdommer;
Blod- beinmargs- og lymfekreft

1.6 Bestillingsanbefaling

Metodevurderinger

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

Kommentar:

1.7 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

Myelomatose skyldes overproduksjon av plasmaceller; en undergruppe av hvite blodlegemer (B-lymfocytter) som produserer immunoglobuliner. Overskudd av plasmaceller i benmargen kan fortrengte normal produksjon av andre blodceller, og føre til lav blodprosent (anemi), lavt immunforsvar (økt risiko for infeksjoner) og lavt antall blodplater (økt blødningstendens). Karakteristisk ved myelomatose er også ubalanse mellom bennedbrytning og benoppbygging slik at man får områder med nedsatt benteitet, som kan gi bensjørhet og økt fare for brudd. Immunoglobulinene myelomcellene produserer kan gi avleiringer i ulike organer i kroppen med mulighet for organskade, for eksempel nyresvikt (3,4).

I 2018 ble det diagnostisert 455 nye tilfeller av myelomatose i Norge, og er den nest vanligste blodkreftsykdommen. Median alder ved diagnosetidspunkt er 71 år (2014-2018). Prevalensen er oppgitt å være 2374 31.des.2018 (5).

Dagens behandling

Behandlingsindikasjon foreligger først ved «symptomatisk myelomatose». Det vil si for eksempel skjelettsmerter eller tegn til organpåvirkning pga. sykdommen (anemi, infeksjonstendens, nyresvikt osv). Målet med behandlingen er økt sykdomskontroll, forlenget overlevelse og bedret livskvalitet. Sykdommen kan ikke kureres med dagens behandling. De fleste pasientene har gjentatte tilbakefall, som kan gjøre det utfordrende å finne egnet behandling over tid.

Behandlingen består av ulike kombinasjonsregimer av immunmodulerende midler (Imid; bortezomid), proteasomhemmere (PI; talidomid, lenalidomid og pomalidomid), monoklonale (anti-CD38) antistoffer (daratumumab og elotuzumab) og kortikosteroider. Det finnes flere dokumenterte kombinasjoner (4). Behandlingen tilpasses den enkelte pasient ut fra toleranse, tidligere sykdommer og allmenntilstand. Man forventer avtagende varighet av respons på behandling etter flere behandlingslinjer, og noen pasienter blir resistente til behandling med både PI, Imid og monoklonale antistoffer. For disse pasientene er det et sterkt behov for nye og bedre behandlingsmuligheter.

Virkningsmekanisme

Humant IgG1 antistoff konjugat; består av et antistoff som målsøker og binder seg til et modningsantigen (BCMA) på B-cellene. Gjennom flere steg fører denne bindingen til at B-cellen går til grunne.

Tidligere godkjent indikasjon

-

Mulig indikasjon

Som monoterapi for behandling av multippelt myelom hos voksne pasienter, som har fått minst fire tidligere behandlinger og med sykdom som er refraktær for minst én proteasomhemmer, ett immunmodulatorisk middel og et anti-CD38 monoklonalt antistoff, og som har vist sykdomsprogresjon ved den siste behandlingen (8)

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

[Dersom metoden dreier seg om companion diagnostics, skriver FHI om testen her]

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

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst en klinisk studie

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter > 18 år med myelomatose, refraktær sykdom eller tilbakefall etter minst 3 tidligere behandlinger (inkl. proteasomhemmer, immunmodulerende middel og CD38-hemmer) N = 221)	Belantamab mafodotin 2.5 mg/kg hver 3.uke	Belantamab mafodotin 3.4 mg/kg hver 3.uke	Primært endepunkt: Total responsrate (ORR) Sekundære endepunkt: Total overlevelse (OS), progresjonsfri overlevelse (PFS), varighet av respons (DoR)	NCT03525678 DREAMM-II trial Fase II, randomisert	Data for ORR foreligger. OS og PFS data fortsatt umodne. Estimert fullføring av studie nov. 2020.
Pasienter > 18 år med myelomatose, refraktær sykdom eller tilbakefall etter minst to tidligere behandlinger (N estimert til 380)	Belantamab mafodotin iv hver 3.uke	Pomalidomid + Dexamethason (pomalidomid po daglig dag 1-21, 28 dagers syklus)	Primære endepunkt: Progresjonsfri overlevelse (PFS) Sekundære endepunkt: Total overlevelse (OS), total responsrate (ORR), varighet av respons (DoR)	NCT04162210 DREAMM-3 trial Fase 3, randomisert	Rekruttering pågår. Estimert lukking for inklusjon juli 2021, studie fullført juni 2024.

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	Ingen relevante identifisert som omfatter indikasjonen myelomatose med tilbakefall etter 3 behandlingsklasser
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	Ingen relevante identifisert
Metodevarsel	Det foreligger minst et relevant metodevarsel internasjonalt (1,6)

4. Referanser

1. Belantamab mafodotin (publisert 17.sept 2019, oppdatert 4.feb 2020) Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 15.05.2020. <https://www.sps.nhs.uk/medicines/belantamab-mafodotin/>
2. EMA. Hentet 19.05.2020. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/paediatric-investigation-plans/emea-002468-pip04-18>
3. Myelomatose.onkologisk oppslagsverk. (Oppdatert 25.02.2019) Hentet 19.05.2020 fra <http://oncolex.no/Myelomatose>
4. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer (oppdatert sept 2018). Helsedirektoratet.no
5. Cancer in Norway 2018. Hentet fra <https://www.kreftregisteret.no/Generelt/Rapporter/Cancer-in-Norway/cancer-in-norway-2018/>
6. <http://www.io.nihr.ac.uk/report/belantamab-mafodotin-for-relapsed-refractory-multiple-myeloma-fourth-line/>
7. EMA. Hentet 07.08.2020. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/blenrep>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
26.06.2020	Laget metodevarsel
07.08.2020	Endret ID-nr for metodevarslet (intern koding) Oppdatert mulig indikasjon
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

Saksnummer: 128-20

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Info. hentet fra e-post fra Statens legemiddelverk
Dato:	21.08.2020

Oppdrag deles i to etter mottak av dokumentasjon. Baricitinib (Olumiant). Moderat eksem; ID2020_053, og alvorlig eksem; ID2020_007. Til orientering

Beslutning i Bestillerforum RHF (30.03.2020)

En hurtig metodevurdering med kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for baricitinib (Olumiant) til behandling av både moderat og alvorlig atopisk eksem hos voksne som er aktuelle for systemisk behandling. Dette kan leveres som to analyser, en for moderat og en for alvorlig. (ID2020_007)

Firma leverer en todelt dokumentasjonspakke, og Statens legemiddelverk har da sett det som mest hensiktsmessig å dele arbeidet med å vurdere i to separate oppdrag; et oppdrag for alvorlig eksem og et for moderat.

Oppdrag/(beslutning) fra Bestillerforum RHF 30.03.2019 ble 02.07.2020 delt som følger:

* Forenklet metodevurdering med vurdering av relativ effekt mot dupilumab (B) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for behandling med baricitinib for alvorlig atopisk dermatitt hos voksne som er aktuelle for systemisk behandling. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS. (ID2020_007)

*En hurtig metodevurdering med kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for baricitinib (Olumiant) til behandling av moderat atopisk eksem hos voksne som er aktuelle for systemisk behandling. (ID2020_053)

Notere at det er forskjellige metodevurderingstyper.

Saksnummer: 129-20

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Statens legemiddelverk
Dato:	29.07.2020

Oppfølging: ID2017_103 Humant fibrinogen og humant trombin (VeraSeal) i støttende behandling ved kirurgi der standard kirurgiske teknikker er utilstrekkelig for forbedring av hemostase. Til drøfting.

Beslutning i Bestillerforum RHF (18.12.2017):

Bestillerforum RHF gir ikke oppdrag om nasjonal metodevurdering men ber Statens legemiddelverk om å undersøke kostnadene for metoden og om det er mulig å gjøre en forenklet metodevurdering.

Hva saken omhandler i korte trekk

Veraseal (Humant fibrinogen og humant trombin) er et legemiddel, vevslim, for å oppnå lokal stans av blødning (hemostase) under kirurgi. Det ble besluttet på Bestillerforum RHF desember 2017 at legemiddelverket skulle undersøke kostnadene for metoden og om det er mulig å gjøre en forenklet metodevurdering.

Legemiddelet Veraseal er en ny versjon av Evicel (Humant fibrinogen og humant trombin) som er indisert hos voksne som støttende behandling ved kirurgi der standard kirurgiske teknikker er utilstrekkelig for forbedring av hemostase. Evicel er også indisert hos voksne som suturstøtte for hemostase ved karkirurgi og for suturlinjetetning ved lukking av dura mater (1). Veraseal er indisert for bruk som støttende behandling hos voksne når kirurgiske standardteknikker er utilstrekkelige:

- til bedring av hemostase,
- som suturstøtte ved karkirurgi (2).

Legemiddelverket har nå hatt et møte med firma, og det er mulig å gjøre en forenkling her og oppsummere det de har av data. Kort oppsummert har de randomiserte, enkeltblindede kliniske studier med VeraSeal med forsøkspersoner som gjennomgikk kar-, parenkymvevs- eller bløtvevskirurgi, og påviste hemostase og suturstøtte ved karkirurgi. Resultatene viser

ikke dårligere hemostase sammenlignet med manuell kompresjon. Dette er vel omtrent det samme som Evicel har vist. Virkestoffene er de samme.

Firma kommer til å fase ut Evicel (den gamle), og de vil søke om en maks pris som er tilsvarende den som er for Evicel for den nye. I følge firma er det kun litt mer praktisk administrering med den nye kontra den gamle.

Evicel selger ikke mye. I 2019: 860 000 NOK.

Legemiddelverket kan gjøre en forenklet vurdering med en oppsummering av de kliniske data firma har dersom det er ønskelig.

Ref:

1. **Preparatomtale Evicel** (Humant fibrinogen og humant trombin), hentet 2. juiuuli 2020 (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/evicel-epar-product-information_no.pdf)
2. **Preparatomtale Veraseal** (Humant fibrinogen og humant trombin), hentet 2. juli 2020, (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veraseal-epar-product-information_no.pdf)

Saksnummer: 130-20

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Statens legemiddelverk, Sykehusinnkjøp HF, LIS
Dato:	18.08.2020

ID2018_060 Zanamivi (Dectova)- Legemiddel til behandling av pasienter i sykehus med alvorlig influensa A eller B- infeksjon. Endring av oppdrag.

Informasjon til Bestillerforum RHF om ID2018_060

Opprinnelig bbeslutning fra Bestillerforum RHF (27.08.2018): En forenklet vurdering av kostnader og budsjettkonsekvenser gjennomføres ved Statens legemiddelverk for zanamivir (Dectova) til behandling av pasienter i sykehus med alvorlig influensa A eller B-infeksjon.

Endelig indikasjon fra MT-prosessen er mer spesifisert. Vi anbefaler oppdatering av bestillingen i tråd med denne. Endelig godkjent indikasjonstekst:

Voksne og barn ≥6 måneder: Komplisert og potensielt livstruende influensa type A og B virusinfeksjon når pasientens influensavirus er resistent eller mistenkt resistent mot andre legemidler mot influensa enn zanamivir, og/eller andre antivirale legemidler for behandling av influensa, inkl. inhalert zanamivir, ikke er hensiktsmessig for pasienten. Bruk skal baseres på offisielle retningslinjer.

Statens Legemiddelverk og Sykehusinnkjøp HF, LIS anbefaler å oppdatere beslutningen fra Bestillerforum til følgende:

En forenklet vurdering av kostnader og budsjettkonsekvenser (A) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for zanamivir (Dectova) til behandling av komplisert og potensielt livstruende influensa type A og B virusinfeksjon når pasientens influensavirus er resistent eller mistenkt resistent mot andre legemidler mot influensa enn zanamivir, og/eller andre antivirale legemidler for behandling av influensa, inkl. inhalert zanamivir, ikke er hensiktsmessig for pasienten. Bruk skal baseres på offisielle retningslinjer. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS

Saksnummer: 131-20

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder og Statens legemiddelverk
Dato:	20.08.2020

Presisering av navn på metoder og oppdrag etter MT (legemidler): ID2019_044

Hva saken omhandler i korte trekk

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

* Metode med ID2019_044

Oppdrag/(beslutning) fra Bestillerforum RHF 29.04.2019 ble 19.08.2020 presisert til: Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for atezolizumab (Tecentriq) i kombinasjon med kjemoterapi til førstelinjebehandling av utbredt småcellet lungekreft (ES-SCLC).

(Opprinnelig oppdrag: Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for atezolizumab (Tecentriq) i kombinasjon med kjemoterapi til førstelinjebehandling av småcellet lungekreft.)

Saksnummer: 132-20

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Statens legemiddelverk, Folkehelseinstituttet og Sekretariatet for Nye metoder
Dato:	07.08.2020

Kategorisering av metoder i Nye metoder

Hva saken omhandler i korte trekk

I mai og juni 2020 har FHI, SLV og sekretariatet for Nye metoder i felleskap utarbeidet en kategoriinndeling for metoder i Nye metoder. Alle metoder vil høre til en Metodetype, de fleste også et Fagområde og noen metoder et underområde (sykdom). Formålet med kategoriene er å muliggjøre statistikk, monitorering og gjenfinning av metoder. Inndelingen vil fremover brukes i for eksempel metodevarslene, nyhetsbrevene og i monitoreringsarbeidet i Nye metoder. Kategoriinndeling presenteres for Bestillerforum RHF til orientering. Kom gjerne med innspill til det videre utviklingsarbeidet.

Bakgrunn for arbeidet

Antall metoder i Nye metoder er økende. Behovet for å legge til rette for bedre søketreff og filtrering som gjør det mulig både å finne og å se metoder i sammenheng har vokst med tiden. Det å etablere en struktur for inndeling er et ledd i arbeidet med å møte dette behovet. Det vil også understøtte monitoreringsarbeidet og danne grunnlag for en fremtidig nettside og det forberedende arbeidet til Verktøystøtteprosjektet i Nye metoder.

I arbeidets innledende del lot vi oss inspirere av ulike inndelinger og andres arbeid. Inndelingene til Norsk legemiddelhåndbok, helsebiblioteket.no, helsenorger.no, SNOMED-CT (Systematized Nomenclature of Medicine - Clinical Terms) ¹ og MESH² (Meidical subject Headings) er alle eksempler på inspirasjonskilder. Vi kan la oss inspirere av andre men må primært se til behovene i Nye metoder når vi foreslår en kategoriinndeling. Behovene til Nye metoder ble inndelt i eksterne og interne behov.

¹ Den mest omfattende standarden for klinisk terminologi på det internasjonale markedet i dag, som sannsynligvis blir førende ved etablering av systemer for registrering og lagring av forskjellige type pasientdata i Norge. Mer info. på nettsidene til Direktorat for e-helse; <https://ehelse.no/kodeverk/snomed-ct>

² En inndelingen som brukes for søk og gjenfinning av vitenskapelige artikler²

Eksterne

- *Transparens og gjenfinnbarhet* - øke muligheten for alle å følge med på det som er relevant for hver enkelt
- *Troverdighet* – sentrale aktører er og fremstår som samkjørt og koordinert

Interne

- *Effektivisering* – standardiserte kategorier brukes av alle gjennom hele prosessen
- *Økt forståelse for hverandres arbeid* – de sentrale aktørene har felles behov mot Nye metoder men også egne behov i tillegg

Det som er spesielt for Nye metoder er at systemet omfatter mange typer metoder (legemidler, medisinsk utstyr, diagnostiske tester etc.). En inndeling som kun er basert på hvor i kroppen en metode virker blir dermed lite hensiktsmessig. Det å sørge for at alle metoder kan tilhøre en bestemt Metodetype og i tillegg etablere noen Fagområder som i stor grad baserer seg på sykdomsområder ble løsningen som arbeidsgruppen kom frem til.

Aktørene er enige om å gjøre seg erfaringer med kategoriinndelingen og vurdere behov for eventuelle endringer mot slutten av 2020.

Nærmere om kategoriinndelingen

Felles inndeling beskrives her i punktform med tilhørende illustrasjon, Figur 1. I vedlegget på etterfølgende side presenteres inndelingen i bilder. Inndelingen er som følger:

➤ Metodetyper

- Alle metoder i Nye metoder tilhører en av tre (3) metodetyper:

- * Legemidler
- * Medisinsk utstyr, diagnostikk og tester
- * Prosedyre og organisatoriske tiltak

-I metodetypen Prosedyre og organisatoriske tiltak inngår metoder som har et fokus på prosess og utførelse. Alle metoder på kirurgi og metoder som har fokus på organisering av helsetjenesten tilhører denne metodetypen.

➤ Fagområder

- De fleste metodene kan tildeles et av de totalt 18 fagområdene.
- Fagområdene er i stor grad basert på sykdomsområder, men enkelte fagområder tar utgangspunkt i teknikken som brukes, for eksempel Radiologi og nukleærmedisin.

➤ Underområder

- Ved oppstart har vi felles underområder for fagområdet Kreftsykdommer med 11 kategorier som beskriver krefttype.
-For de fleste metodene i fagområdet Kreftsykdommer vil det være relevant å påføre et underområde.
-I fremtiden ser vi for oss flere felles underområder. Sekretariatet for Nye metoder tar fra start også i bruk Multippel sklerose(MS) som underområde til Fagområdet Nevrologi.

➤ Tagger («merkelapper»)

- Ord som knyttes til metoder for statistikk og kategorisering på tvers av Metodetype

og Fagområde.

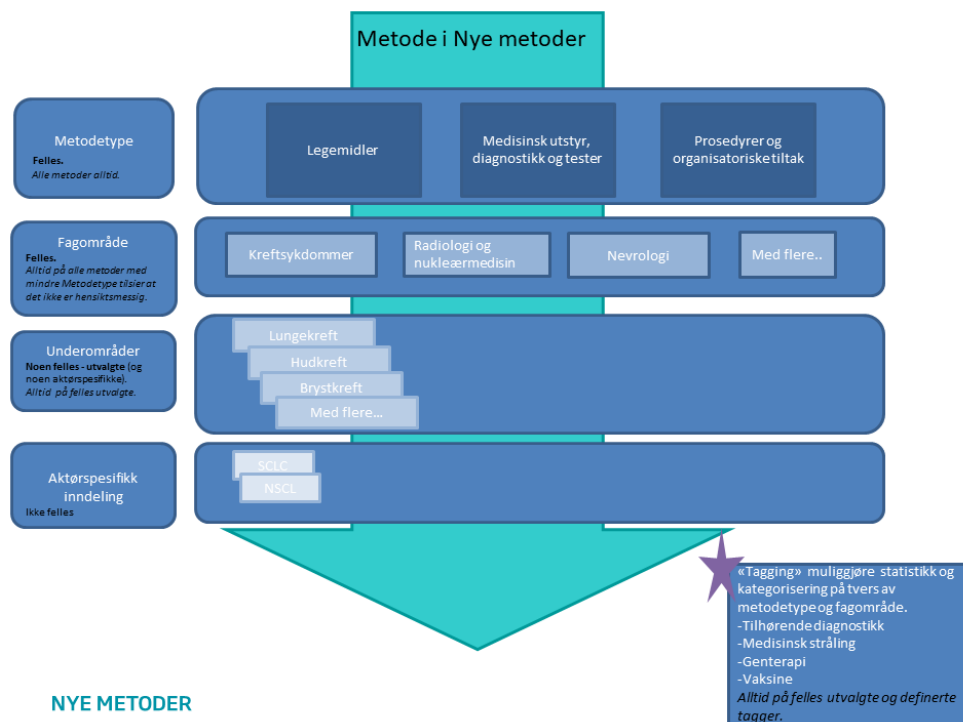
- Ved oppstart har vi følgende fire (4); Tilhørende diagnostikk, Medisinsk stråling, Genterapi og Vaksine.

-Taggen Vaksine er sannsynligvis mindre relevant for Nye metoder, men er viktig for SLV og FHI.

- Taggen Genterapi: Fortsatt interesse av å kunne følge metodene som gruppe selv om det fra 1. juli 2020 ikke lenger er krav om godkjenning for behandlingsformer som regnes som genterapi etter bioteknologiloven³.

-Tagger for «Barn og unge» og «Sjeldenhet» ble diskutert, men det var enighet om å komme tilbake til disse etter at vi har gjort oss noen erfaringer.

Figur 1: Kategoriinndeling visualisert



³ <https://nyemetoder.no/om-systemet/genterapeutiske-legemidler>

Vedlegg: Kategoriinndeling av metoder i Nye metoder med ev. beskrivelser

Figur 1: Metodetyper, totalt tre (3) stykker med beskrivelser

Metodetyper i Nye metoder

Legemidler	Metode hvor virkestoffet til et bruksområde (indikasjon) er hovedfokus.
Medisinsk utstyr, diagnostikk og tester	Metode hvor et utstyrs CE-merkede bruksområde er hovedfokus. I denne metodetypen inngår også metoder som hjelper til å stille en diagnose, presisere en diagnose, velge mest riktig behandling eller vurdere en risiko for at noe skjer/er tilstede (laboratorieutstyr, bildedannende metoder etc.). Hovedfokus er ikke på prosedyre. Metodetypen inkluderer «Tilhørende diagnostikk/companion diagnostics».*
Prosedyrer og organisatoriske tiltak	Metoder som angir en fremgangsmåte for å utføre en aktivitet eller en prosess. Metodetypen inkluderer kirurgi og metoder som har fokus på organisering av helsetjenesten.

* Taggen; «Tilhørende diagnostikk» settes på både på den metoden som er selve testen og på den metoden som trenger den

Figur 2: Fagområder, totalt 18 stykker

Fagområder i Nye metoder

Anestesi, smertebehandling og intensivmedisin
Blodsykdommer
Endokrine sykdommer
Gynekologiske sykdommer og fødsel
Hjerte- og karsykdommer
Hudsykdommer
Immunologi
Infeksjonssykdommer
Kreftsykdommer
Lunge- og luftveissykdommer
Mage- og tarmsykdommer
Muskel-, skjelett- og bindevevssykdommer
Nevrologi
Psykiske lidelser og ruslidelser
Radiologi og nukleærmedisin
Sykdommer i nyrer, urinveier og kjønnsorganer
Øre-nese-og halsykdommer
Øyesykdommer

- 18 Fagområder

Figur 3: Kreftområder, totalt 11 stykker. (Underområde til fagområdet Kreftsykdommer.)

Kreftområder i Nye metoder

Bein- og bløtvevskreft
Blod- beinmargs- og lymfekreft
Brystkreft
Mage- og tarmkreft
Gynekologisk kreft
Hode- og halskreft
Hudkreft
Lungekreft
Kreft i nyrer, urinveier og mannlige kjønnsorganer
Hjerne- og ryggmargskreft
Skjoldbruskkjertelkreft

- 11 Kreftområder

4

Figur 4: Tagger som muliggjør inndeling/kategorisering på tvers av metodetyper

«Tagger» (merkelapper) i Nye metoder

Tilhørende diagnostikk	Påføres både på metoden som inkluderer test/-er for bruk til legemiddelvalg eller oppstart av legemiddelbehandling og på den metode som inkluderer legemidlet som trenger test/-er
Medisinsk stråling	Brukes når metoder selv inkluderer, eller krever, medisinsk strålebruk. Medisinsk strålebruk er i Strålevernloven § 3 definert som; «Anvendelse av stråling på mennesker ved medisinsk undersøkelse og behandling, i forskning og ved undersøkelser i rettslig sammenheng.» Viktig i Nye Metoder å etterstrebe å markere for medisinsk stråling ved en metode både direkte og indirekte.
Genterapi	Brukes når metoden inkluderer overføring av nytt genetisk materiale til menneske, for eksempel for å reparere eller kompensere for et defekt gen i en bestemt type celler.
Vaksine	Relevant for FHI og SLV. Usikkert om dette er relevant for Nye metoder. Evalueres.

Saksnummer: 133-20

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Sekretariatet Nye metoder
Dato:	21. august 2020

Prosjekt Verktøystøtte for Nye metoder – statusrapport og innspill til gjenoppstart

Hva saken omhandler i korte trekk

Bestillerforum RHF er styringsgruppe for prosjektet og gis her en orientering om status. Sekretariatet for nye metoder planlegger for en gjenoppstart av prosjektet og vil komme tilbake til styringsgruppen så snart vi har konkret informasjon å ta stilling til.

Det er knyttet usikkerhet til ressursbruk og tilgjengelighet til deltakerne i konseptet. Det er ønskelig med generelle innspill fra Bestillerforum RHF til planleggingsarbeidet samt tidspunktet for gjenoppstart og gjennomføringen av konseptet.

Status

- Arbeidet i konseptfasen er fortsatt satt på vent.
- Sekretariatet planlegger for en gjenoppstart.
- Erfaringer fra tidligere oppstart og utlysning drøftes med Teknologi og e-helseavdelingen i Helse Sør-Øst.
- Det er fortsatt knyttet usikkerhet til høstens arbeids- og koronasituasjon hos aktørene og sekretariatet.
- Det er etablert dialog med Felles nettløsning for spesialisthelsetjenesten (FNSP) med tanke på koordinering av behov knyttet til fremtidig nettløsning.

Planlegging og ressurser

Det er ingen forpliktelser knyttet til tidligere utlysning og inngått avtale. Sekretariatet for nye metoder planlegger for en gjenoppstart av konseptfasen i samråd med Teknologi og e-helseavdelingen i Helse Sør-Øst. Samme avdeling bistår også med en oppdatert avklaring på hvilke andre prosjekter konseptet må ses i sammenheng med siden disse kan få konsekvenser for de planlagte leveransene til konseptet. anbefalt oppstartstidspunkt og eventuelle behov for endringer i mandatet er under avklaring og vil tas opp med styringsgruppen på et senere tidspunkt

Risiko og usikkerhet

Arbeidet i konseptet legger beslag på ressurser hos sekretariatet, de sentrale aktørene og eksterne interessenter. Møter og workshops med interne og eksterne interessenter utgjør en stor del av arbeidet i konseptfasen. Dagens situasjonen gjør at både oppstartstidpunkt og tid for gjennomføring av konseptfasen er usikkert. Det er under avklaring om det er mulig å skaffe ressurser til prosjektet fra Sykehuspartner eller om det må gjøres en ny anskaffelse eksternt.

Gjennomførte aktiviteter

- Gjennomført avsluttende samtale med prosjektleder.
- Gjennomført planleggingsmøte med kontaktperson i Helse Sør-Øst, og avtalt oppfølging.