

NYE METODER

Innkalling til møte i Bestillerforum for nye metoder -

Sted: Fysisk møte på Grev Wedels plass med mulighet for digital deltakelse.

Tidspunkt: Tirsdag 18. oktober kl. 15:30- 17:00

Deltakere: Helse Midt-Norge RHF v/Leder i Bestillerforum, fagdirektør Björn Gustafsson
Helse Sør-Øst RHF v/ Fagdirektør Jan Frich
Helse Vest RHF v/Fagdirektør Bjørn Egil Vikse
Helse Nord RHF v/ Fagdirektør Geir Tollåli
Helsedirektoratet v/ Seniorrådgiver Ingvild Grendstad
Helsedirektoratet v/ Seniorrådgiver Hege Wang
Folkehelseinstituttet v/ Avdelingsdirektør Martin Lerner
Folkehelseinstituttet v/ Avdelingsdirektør Kjetil G. Brurberg
Statens legemiddelverk v/ Seniorrådgiver Camilla Hjelm
Statens legemiddelverk v/ Seniorrådgiver Hilde Røshol
Statens legemiddelverk v/ Seniorrådgiver Kirsti Hjelme
Direktoratet for strålevern og atomsikkerhet v/ Fagdirektør Eva Friberg
Sykehusinnkjøp HF, v/ Avdelingsleder Runar Skarsvåg
Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler v/ Fagsjef Asbjørn Mack
Helse Sør-Øst RHF, v/ Prosjektdirektør Ole Tjomsland
Helse Vest RHF v/ Rådgiver Marianne Saugestad
Helse Nord RHF v/ Rådgiver Hanne Husom Haukland
Helse Midt-Norge RHF v/ Seniorrådgiver Gunn Fredriksen
Brukerrepresentant Øystein Kydland
Brukerrepresentant Henrik Aasved

Kopi: Ragnhild Woll, fagdirektørsekretariatet, Helse Sør Øst RHF
Barbra Schjoldager Frisvold, Sekretariatet Nye metoder
Ellen Nilsen, Sekretariatet Nye metoder
Helene Örthagen, Sekretariatet Nye metoder
Karianne Mollan Tvedt, Sekretariatet Nye metoder
Michael Vester, Sekretariatet Nye metoder

Agenda:

Velkommen v/leder av Bestillerforum for nye metoder, fagdirektør Björn Gustafsson.

Saksnummer	Sakstittel	Type sak
Sak 171-22	Protokoll fra møte 26. september 2022.	<i>Til godkjenning.</i>
Sak 172-22	Forslag: ID2022_110 Morfin som langtidsvirkende morfintabletter med 24 timers virketid til bruk i legemiddelassistert rehabilitering (LAR). Revurdering av ID2019_059.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 173-22	Metodevarsel: ID2022_109 Natriumfenylbutyrat og ursodoksikolaurin til behandling av Amyotrofisk lateral sklerose (ALS).	<i>Til drøfting.</i>

NYE METODER

Sak 174-22	Metodevarsel: ID2022_121 Lisokabtagen maraleucel (Breyanzi) til behandling av voksne pasienter med diffust storcellet B-celle lymfom (DLCL), høygradig B-celle lymfom (HGBCL), primært mediastinalt storcellet B-cellelymfom (PMBCL) og follikulært lymfom grad 3B (FL3B) som er refraktært eller har residivert innen 12 måneder med førstelinjebehandling og som er kandidater for autolog stamcelletransplantasjon.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 175-22	Metodevarsel: ID2022_122 Sekukinumab (Cosentyx) til behandling av moderat til alvorlig hidradenitis suppurativa hos voksne med utilstrekkelig respons på konvensjonell systemisk behandling.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 176-22	Metodevarsel: ID2022_123 Trastuzumabderukstekan (Enhertu) til behandling av pasienter med inoperabel eller metastatisk HER2-lav (IHC 1+ eller IHC2+/ISH-) brystkreft som tidligere har mottatt systemisk behandling i metastatisk setting eller fått tilbakefall under eller innen seks måneder etter behandling med adjuvant kjemoterapi.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 177-22	Metodevarsel: ID2022_124 Pegunigalsidase alfa til behandling av Fabrys sykdom.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 178-22	Metodevarsel: ID2022_125 Daprodustat til behandling av voksne med anemi som er assosiert med kronisk nyresykdom.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 179-22	Metodevarsel: ID2022_126 Tislelizumab til behandling av voksne med ikke-resektabel, tilbakevendende, lokalavansert eller metastatisk spiserørskreft av typen plateepitelkarsinom (ESCC) etter tidligere behandling med kjemoterapi.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 180-22	Metodevarsel: ID2022_127 Tislelizumab til behandling av	<i>Til drøfting.</i>

NYE METODER

	voksne med lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) i førstelinje i kombinasjon med kjemoterapi eller som monoterapi i andre eller tredje linje.	
Sak 181-22	Metodevarsel: ID2022_128 Ivosidenib i kombinasjon med azacitidin til behandling voksne med nydiagnostisert akutt myelogen leukemi (AML) med isositrat dehydrogenase-1 (IDH-1) mutasjon, og som er uegnet for intensiv induksjonsbehandling.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 182-22	Metodevarsel: ID2022_129 Ivosidenib til behandling av lokalavansert eller metastatisk kolangiokarsinom (gallegangskreft) med isositrat dehydrogenase (IDH1) mutasjon, fra andre linje.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 183-22	Metodevarsel: ID2022_120 Pembrolizumab (Keytruda) til behandling av microsatellite instability-high (MSI-H) eller mismatch repair deficient (dMMR) endometrie-, mage-, galle-, tynntarm- eller tykktarmskreft fra andrelinje.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 184-22	Oppdrag: ID2020_010 Durvalumab (Imfinzi) i kombinasjonsbehandling med kjemoterapi til behandling av voksne med småcellet lungekreft, utbredt sykdom. Forslag til endring av løp. Innspill fra firma.	<i>Til drøfting</i>
Sak 185-22	Presisering av navn på metoder og oppdrag fra Bestillerforum: ID2019_122, ID2020_074, ID2021_046, ID2021_100. Notat fra Statens legemiddelverk og Sekretariatet for Nye metoder.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 186-22	Oppfølging av oppdrag fra HOD etter Evalueringen.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 187-22	Eventuelt	

Bestillerforum for nye metoder

26.09.2022 - Protokoll

man 26 september 2022, 14:00 - 15:30

Digitalt møte

Deltakere

Bjørn Gustafsson, Geir Tollåli, Jan Frich, Bjørn Egil Vikse, Ingvild Grendstad, Martin Lerner, Kjetil Brurberg, Camilla Hjelm, Kirsti Hjelme, Hilde Røshol, Asbjørn Mack, Runar Skarsvåg, Eva Godske Friberg, Ole Tjomsland, Gunn Fredriksen, Øystein Kydland, Henrik Aasved, Barbra Schjoldager Frisvold, Karianne Mollan Tvedt, Ellen Nilsen, Michael Vester, Helene Orthagen, Dorthe Syverstad Schultz ((Sak 168-22)), Andreas Igeland ((Sak 168-22))

Møteprotokoll

Sak 150-22 Protokoll fra møte 29. august 2022.

Beslutning

Protokoll fra møtet 29.08.2022 er godkjent.

Sak 151-22 Forslag: ID2022_099 Alfa1-antitrypsin (Respreeza) som vedlikeholdsbehandling for å bremse progresjonen av emfysem hos voksne..... Til drøfting.

Det finnes to legemidler med alfa1-antitrypsin som har markedsføringstillatelse, og som markedsføres i Norge: Respreeza (CSL Behring) og Prolastina (Grifols). Begge legemidlene er aktuelle for metodevurdering.

Beslutning

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for alfa1-antitrypsin (Respreeza, ID2022_099 og Prolastina, ID2022_130) som vedlikeholdsbehandling for å bremse progresjonen av emfysem hos voksne med dokumentert alvorlig α 1-proteinasehemmermangel (f.eks. genotypene PiZZ, PiZ(null), Pi(null,null), PiSZ). Pasienten skal være under optimal behandling og vise tegn på progressiv lungesykdom og være vurdert av helsepersonell med erfaring med behandling av α 1-proteinasehemmermangel. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 152-22 Forslag: ID2022_100 Lanadelumab (Takhzyro) til behandling av arvet angioødem. Revurdering av ID2018_093. Til drøfting.

Beslutning

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for lanadelumab (Takhzyro) til behandling av arvet angioødem. Komparator skal være berotralstat. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS. Statens legemiddelverk vurderer om arbeidet som nylig er gjort i Danmark kan legges til grunn i den norske metodevurderingen.

Sak 153-22 Forslag: ID2022_101 Pretomanid (Dovprela) i medikamentelt i behandlingsregime ved multi-resistent tuberkulose. Til drøfting.

Det er behov for å vurdere omtalen av legemidlet i de norske behandlingsretningslinjene for multi-resistent tuberkulose.

Finansieringsansvaret for legemidlet ligger hos RHF-ene ved bruk på sykehus og poliklinikk, men dekkes over blåreseptordningen ved bruk utenfor sykehus.

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder tar informasjonen i forslaget til orientering.

Sak 154-22 Forslag: ID2022_107 Mandometermetodikk til behandling av spiseforstyrrelser. Til drøfting.

Det er begrenset dokumentasjon og metoden vil derfor ikke være egnet for metodevurdering.

Et fagmiljø kan melde inn et forslag når det foreligger mer dokumentasjon. Fagmiljøet kan vurdere å gjennomføre en mini-metodevurdering.

Beslutning

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

Sak 155-22 Forslag: ID2022_108 Magnetisk bølgeterapi for behandling av muskel og skjelettplager (PEMF). Til drøfting.

Innspill fra fagmiljøene peker i retning av at metoden ikke er aktuell for spesialisthelsetjenesten.

Beslutning

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

Sak 156-22 Metodevarsel: ID2022_111 Ublituksimab til behandling av relapserende remitterende multipel sklerose (RRMS). Til drøfting.

Beslutning

En forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt og sikkerhet (løp A) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for ublituksimab til behandling av relapserende remitterende multipel sklerose (RRMS). Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 157-22 Metodevarsel: ID2022_112 Canakinumab (Ilaris) til behandling av voksne med Schnitzler syndrom. Til drøfting.

Beslutning

En forenklet metodevurdering med en vurdering av effekt og sikkerhet (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for canakinumab (Ilaris) til behandling av voksne med Schnitzler syndrom. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 158-22 Metodevarsel: ID2022_113 Teclistamab (Tecvayli) til behandling av relapserende og refraktær myelomatose fra fjerde behandlingslinje. Til drøfting.

Beslutning

En forenklet metodevurdering med en vurdering av effekt og sikkerhet (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for teclistamab (Tecvayli) til behandling av relapserende og refraktær myelomatose fra fjerde behandlingslinje. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 159-22 Metodevarsel: ID2022_114 Dupilumab (Dupixent) til behandling av moderat til alvorlig prurigo nodularis hos voksne som er aktuelle for systemisk behandling. Til drøfting.

Beslutning

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for dupilumab (Dupixent) til behandling av moderat til alvorlig prurigo nodularis hos voksne som er aktuelle for systemisk behandling. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 160-22 Metodevarsel: ID2022_115 Durvalumab (Imfinzi) og tremelimumab i kombinasjon til behandling av voksne med inoperabelt levercellekarsinom. Til drøfting.

Beslutning

En forenklet metodevurdering med vurdering av relativ effekt og sikkerhet (løp B) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for durvalumab (Imfinzi) og tremelimumab i kombinasjon til behandling av voksne med inoperabelt levercellekarsinom. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 161-22 Metodevarsel: ID2022_116 Durvalumab (Imfinzi) i kombinasjon med kjemoterapi som førstelinjebehandling til voksne med lokalavansert eller metastatisk gallegangskreft. Til drøfting.

Beslutning

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for durvalumab (Imfinzi) i kombinasjon med kjemoterapi som førstelinjebehandling til voksne med lokalavansert eller metastatisk gallegangskreft. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 162-22 Metodevarsel: ID2022_117 Pembrolizumab (Keytruda) til adjuvant behandling av ikke-småcellet lungekreft (NSCLC). Til drøfting.

Beslutning

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for pembrolizumab (Keytruda) til adjuvant behandling av ikke-småcellet lungekreft (NSCLC). Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 163-22 Metodevarsel: ID2022_118 Selperkatinib (Retsevmo) til førstelinjebehandling av avansert RET-fusjonspositiv ikke-småcellet lungekreft. Til drøfting.

Beslutning

En forenklet metodevurdering (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for selperkatinib (Retsevmo) til førstelinjebehandling av avansert RET-fusjonspositiv ikke-småcellet lungekreft. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 164-22 Oppdrag: ID2022_008 Mobocertinib til behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk ikkesmåcellet lungekreft med EGFR ekson 20 innsettingsmutasjon. Søknad om MT trukket. Notat fra sekretariatet. Til drøfting.

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder avbestiller oppdraget. Saken oversendes til de regionale helseforetakene.

Sak 165-22 Metode: ID2017_115 Nivolumab (Opdivo) som adjuvant beh. etter fullst. reseksj. av malingt melanom stadium III og IV voksne og barn over 12 år. Oppfølg av tidl. besl. Oppdatert doku innsendt. Notat fra Sek for Nye metoder. Til orientering

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder tar saken til orientering.

Sak 166-22 Presisering av navn på metoder og oppdrag fra Bestillerforum: ID2021_069. Notat fra Sekretariatet for Nye metoder og Statens legemiddelverk. Til orientering

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder tar saken til orientering.

Sak 167-22 Oppdrag: Ikke-legemidler og kriterier for identifisering og metodevurdering i Nye metoder. Sluttnotat. Til drøfting.

Det videre arbeidet med håndteringen av medisinsk utstyr og andre ikke-legemidler vil bli omtalt i strategien for videreutviklingen av Nye metoder og vil diskuteres når ny referansegruppe er på plass.

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder tar status for arbeidet til orientering og avslutter oppdraget med å utarbeide tydelige kriterier for hvilke metoder av typen ikke-legemidler, som skal prioriteres for vurdering i Nye metoder på nasjonalt og lokalt nivå.

Sak 168-22 Robotassistert kirurgi- kunnskapsgrunnlag som utgangspunkt for drøfting av veien videre. Oppfølging av sak 051-22.

Det er behov for en strategisk tilnærming for innføring og bruk av roboter i spesialisthelsetjenesten i Norge.

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder utkvitterer notatet om robotassistert kirurgi: "Kartlegging av kunnskapsgrunnlag for videre strategiarbeid".

Fullstendige metodevurderinger gjennomføres ved Folkehelseinstituttet for bruk av robotassistert kirurgi ved prostatektomi (ID2022_131), hysterektomi (ID2022_132) og proktrektomi (ID2022_133). Sykehusinnkjøp HF bistår i arbeidet.

Folkehelseinstituttet rapporterer status for arbeidet med metodevurderingene til Bestillerforum om et halvt år.

Sak 169-22 Oppfølging av oppdrag fra HOD etter Evalueringen.

De regionale helseforetakene skal levere en status for arbeidet med oppdragene til oppdragsgiver, Helse og omsorgsdepartementet (HOD) i starten av oktober.

Beslutning

Bestillerforum tar informasjonen til orientering.

Sak 170-22 Eventuelt

Det var ingen saker til eventuelt.

Saksnummer 172-22 Oppsummering fra sekretariatet

ID2022_110 Morfin som langtidsvirkende morfintabletter med 24 timers virketid til bruk i legemiddelassistert rehabilitering (LAR) (forslag)

Kort om metoden fra forslaget:

- Forslagsstillere er: Helsedirektoratet
- Morfintabletter med 24 timers virketid (slow-release oral morphine – SROM) er av faglige grunner ønsket inn som del av utvalget av substitusjonslegemidler i legemiddelassistert rehabilitering (LAR), i den reviderte utgaven av nasjonal faglig retningslinje for LAR.
- Helsedirektoratet anbefaler at langtidsvirkende morfintabletter vurderes som substitusjonslegemiddel når buprenorfin og metadon ikke gir tilstrekkelig behandlingseffekt, eller hvis pasienten får vesentlige bivirkninger.
- Siden 24 timers morfin tabletter med indikasjon substitusjonsbehandling ved opioidavhengighet ikke er godkjent for bruk i Norge, åpnes det i den faglige anbefalingen for unntaksvis bruk av morfin tabletter med inntil 12 timers virkning (Dolcontin®), brukt off label. Ved eventuell innføring av 24 timers morfin vil legemiddelet omfattes av samme anbefaling.
- Legemiddelet vil få betydning for fagområdet tverrfaglig spesialisert rusbehandling (TSB) og den medisinske spesialiteten rus- og avhengighetsmedisin. Det er pasienter med diagnosen F11.22 Opioidavhengighet – for tiden under vedlikeholdsbehandling (LAR), som vil bli berørt. Legemiddelet vil i hvert fall og primært være aktuelt ved utilfredsstillende behandlingseffekt og/eller vesentlige bivirkninger av metadon og/eller buprenorfin. Det anslås at det vil kunne brukes av minst 5 % av den norske LAR-populasjonen, altså minst 400 – 500 pasienter.
- Legemidlene har ikke markedsføringstillatelse i Norge. Det er heller foreløpig ikke søkt om dette.
- I forbindelse med revisjonsarbeid bestilte Helsedirektoratet en kunnskapsoppsummering fra FHI, med utgangspunktet i dette PICO-spørsmålet: «"Er langtidsvirkende morfintabletter et likeverdig legemiddel med metadon brukt i LAR?"» FHI leverte denne kunnskapsoppsummeringen i 2017 (Mosdøl 2017).
- Dagens situasjon med bruk av 12-timers morfin off label, samt innføring av heroinassistert behandling understreker betydningen av en metodevurdering av 24 timers morfin, både av faglige og av kostnadmessige grunner. Forslagsstiller håper at en slik metodevurdering ikke trenger å avhenge av at en produsent vurderer det formålstjenlig for egen inntjenings skyld å søke om markedsføringstillatelse av 24 timers morfin i Norge.

Kommentar fra sekretariatet:

-Bestillerforum har behandlet et forslag om metodevurdering av morfin med 24 timers virketid tidligere (ID2019_059). I 2019 ble det ikke gitt ett oppdrag om en nasjonal metodevurdering.

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

- Morfin med 24 timers virkning har ikke MT i Norge og er derfor heller ikke markedsført.
- SLV er ikke kjent med at det pågår prosesser med å få behandling av opioidavhengighet som godkjent indikasjon (MT) verken for nye eller allerede tilgjengelige morfinpreparater.

NYE METODER

- SLV er ikke kjent med at det pågår regulatoriske godkjenningsprosesser for morfin med 24 timers virkning (for noen indikasjon) gjennom sentral prosedyre (i EMA) eller nasjonal prosedyre, slik at preparatet eventuelt kan få MT i Norge.
- Morfin med 24 timers virkning har MT i bl.a. Sveits og Østerrike, antagelig gjennom nasjonale prosyrer, og er markedsført av Mundipharma under navn som Substitol og Sevre-Long.
- Det foreligger allerede en effektvurdering av relevant problemstilling, utført av Folkehelseinstituttet i 2017 (Mosdøl 2017). Formålet med denne vurdering var å se på effekt av å bruke langtidsvirkende morfin eller levometadon i LAR for opioidavhengighet sammenliknet med de tre legemidlene som benyttes i dag (buprenorfin med nalokson, buprenorfin eller metadon). Konklusjonen i rapporten var: *«Når behandling med enten langtidsvirkende morfin eller levometadon i LAR ble sammenliknet med behandling med metadon, fant vi ikke holdepunkter for at effektene er svært ulike. Dokumentasjon er imidlertid for begrenset og usikker til å kunne konkludere med at behandlingene er likeverdige.»*
- Dersom Bestillerforum vurderer det hensiktsmessig med en metodevurdering ser vi følgende utfordringer hvis SLV skal metodevurdere legemidler uten MT:
 - Det vil ikke finnes noen leverandør som kan sende inn dokumentasjon. Dokumentasjon til metodevurderingen må derfor baseres på bl.a. et systematisk litteratursøk. SLV har ikke kapasitet eller nødvendig kompetanse til å utføre systematiske litteratursøk i dag.
 - SLVt er den myndigheten som gir MT til legemidler i Norge. Det kan gi uheldige signaler dersom samme myndighet som utsteder MT, også er involvert i å vurdere bruk av legemidler uten MT/off-label bruk.

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:

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

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

- Helsedirektoratet er forslagsstiller.

-Retningslinjesekretariatet:

- Kan påvirke Nasjonal faglig retningslinje for legemiddelassistert rehabilitering (LAR) ved opioidavhengighet.
- Ser behov for en hurtig metodevurdering.
- Det pågår et prøveprosjekt i Bergen og Oslo med heroinassistert behandling (HAB) som del av LAR. Det er grunn til å tro at en andel av pasientene som søker seg til HAB ville hatt bedre behandlings-effekt av morfin med 24 timers virkning, til langt lavere kostnad, lavere risiko og bedre muligheter for rehabilitering.

-Finansieringsdivisjonen: RHF-ene har behandlings- og finansieringsansvar for LAR-behandling.

Forslag om nasjonal metodevurdering

Viktig informasjon – se på dette først!

- Innsendte forslag til nasjonale metodevurderinger vil bli publisert i sin helhet. Dersom forslagsstiller mener det er nødvendig informasjon for utfylling av skjemaet som 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 19 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 forslagsstiller kjent med dokumentet «[Veiledende kriterier for håndtering av medisinsk utstyr i Nye metoder](#)» (link) (kryss av): ☐

Kontaktinformasjon:

Navn på forslagsstiller (organisasjon/institusjon/foretak/produsent):

Helsedirektoratet

Navn på kontaktperson:

Brittelise Bakstad

Telefonnummer:

92022511

E-postadresse:

brittelise.bakstad@helsedir.no

Dato og sted:

Oslo 30.06.22

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

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

Innføring av langtidsvirkende morfin tabletter med 24 timers virketid, til bruk i legemiddelassistert rehabilitering (LAR) i Norge

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

- Morfintabletter med 24 timers virketid (slow-release oral morphine – SROM) er av faglige grunner ønsket inn som del av utvalget av substitusjonslegemidler i legemiddelassistert rehabilitering (LAR), i den reviderte utgaven av nasjonal faglig retningslinje for LAR. Videre i dokumentet brukes begrepet langtidsvirkende morfintabletter.

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

I dag brukes legemidlene metadon, buprenorfin og buprenorfin-nalokson som substitusjonslegemidler i LAR. Det er dokumentasjon for at disse legemidlene kan gi økt overlevelse (Sordo et. al. 2017, Ma et. al. 2018), høyere retensjon i behandling (Mattick et. al. 2014), redusert sykkelighet, redusert bruk av heroin og redusert omfang av kriminalitet. Den vitenskapelige dokumentasjonen for langtidsvirkende morfin peker i samme retning (Mosdøl 2017).

Helsedirektoratet anbefaler at langtidsvirkende morfintabletter vurderes som substitusjonslegemiddel når buprenorfin og metadon ikke gir tilstrekkelig behandlingseffekt, eller hvis pasienten får vesentlige bivirkninger. Les anbefalingen [her](#). Siden 24 timers morfin tabletter med indikasjon substitusjonsbehandling ved opioidavhengighet ikke er godkjent for bruk i Norge, åpnes det i den faglige anbefalingen for unntaksvis bruk av morfin tabletter med inntil 12 timers virkning (Dolcontin®), brukt off label.

En norsk erfaringsoppsummering ([Statusrapporten 2018, SERAF](#)) viste at pasienter med ikke-tilfredsstillende behandlingseffekt av metadon og/eller buprenorfin, opplevde bedring i helse relatert og generell livskvalitet etter skifte til Dolcontin®.

For å sikre forsvarlig behandling krever bruk av morfin med inntil 12 timers virkning langt hyppigere inntak av legemiddelet under påsyn av helsepersonell, enn morfin med 24 timers virkning. Innføring av morfin tabletter med 24 timers virkning vil derfor redusere ressursbruken (personalressurser, kjøp av slike tjenester i apotek) ved inntak under påsyn, for disse pasientene.

I Bergen og Oslo er det startet et prøveprosjekt med heroinassistert behandling (HAB) som del av LAR, som betyr at heroin blir et unntakslegemiddel i LAR i Bergen og Oslo i minimum fem år. Det vil deretter bli vurdert om HAB skal fortsette som permanent tilbud, og om det skal utvides til flere deler av landet. Om lag 20-25 % av pasienter i LAR i Norge hører til Bergen og Oslo.

Heroin er som kjent diacetylmorfin, der den initiale ruseffekten raskt avtar, og den påfølgende substitusjonsvirkningen ivaretas av morfin. Legemiddelet inntas i hovedsak ved injeksjon (i.v. eller i.m.). Pasientene må møte opp to ganger daglig, syv dager i uken, hver dag året rundt. Behandlingen er svært ressurskrevende, da det krever etablering av egne klinikker med høy personellfaktor og 10 timers åpningstid hver dag året rundt. Risikoen for overdose er vesentlig høyere enn i ordinær LAR-behandling og det er langt vanskeligere å ta del i rehabiliteringstiltak på heroin enn på andre substitusjonslegemidler. Det er grunn til å tro at en andel av pasientene som søker seg til HAB ville hatt bedre behandlingseffekt av morfin med 24 timers virkning, til langt lavere kostnad, lavere risiko og bedre muligheter for rehabilitering.

4. Forslaget gjelder:	Ja	Nei
En helt 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	☐	☐
Re-evaluering av metode som er tatt i bruk i klinisk praksis	☐	☒
Er metoden relevant for utfasing?	☐	☒

"Klikk her og beskriv. Inkluder også utfyllende opplysninger om eventuell bruk av metoden"

5. Hva omfatter metoden (flere kryss mulig)?

Legemiddel	☒
Medisinsk utstyr/IVD medisinsk utstyr som er CE-merket*	☐

*Hvis metoden er CE-merket:

"Klikk her og angi hva metoden er CE-merket som og til hvilket bruksområde."

Medisinsk utstyr/IVD medisinsk utstyr som <u>ikke</u> er CE-merket	☐
Prosedyre	☐
Screening	☐
Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud	☐
Organisatorisk oppsett av helsetjenesten	☐
Annet (beskriv)	☐

"Klikk her og beskriv. Inkluder eventuelt hvem som er ansvarlig for utvikling av metoden"

6. Metodens bruksområde:

Forebygging	☐
Utredning og diagnostikk	☐
Behandling	☒
Rehabilitering	☒
Spesialisthelsetjenesten	☒
Primærhelsetjenesten	☐

"Klikk her og beskriv"

7. Finansieringsansvar

Ja

Nei

Har spesialisthelsetjenesten et finansieringsansvar for metoden i dag?	☐	☒
Vil spesialisthelsetjenesten kunne få finansieringsansvar for metoden?	☒	☐

Lov om spesialisthelsetjenester slår fast at legemiddelassistert rehabilitering (LAR) er spesialisthelsetjeneste. De regionale helseforetakene har i mange år hatt finansieringsansvaret for innkjøp av substitusjonslegemidler i LAR, og betaler per i dag for innkjøp av metadon og buprenorfin.

8. Er metoden omtalt i nasjonale faglige retningslinjer eller handlingsprogrammer utarbeidet av Helsedirektoratet?

Ja

Nei

☒

☐

I revidert Nasjonal faglig retningslinje er det anbefalt at langtidsvirkende morfin vurderes som unntakslegemiddel, når buprenorfin og metadon ikke gir tilstrekkelig behandlingseffekt, eller gir pasienten vesentlige bivirkninger. Siden 24 timers morfin tabletter med indikasjon substitusjonsbehandling ved opioidavhengighet ikke er godkjent for bruk i Norge, åpnes det i den faglige anbefalingen for unntaksvis bruk av morfin tabletter med inntil 12 timers virkning (Dolcontin®), brukt off label. Ved eventuell innføring av 24 timers morfin vil legemiddelet omfattes av samme anbefaling.

9. Involverer metoden bruk av stråling (ioniserende/ikke-ioniserende)?

Ja

Nei

☐

☒

"Klikk her og gi en kort beskrivelse av type strålekilde, utstyr og stråleeksponering"

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

Legemiddelet vil få betydning for fagområdet tverrfaglig spesialisert rusbehandling (TSB) og den medisinske spesialiteten rus- og avhengighetsmedisin. Det er pasienter med diagnosen F11.22 Opioidavhengighet – for tiden under vedlikeholdsbehandling (LAR), som vil bli berørt.

11. Hvilke aspekter er relevante for vurderingen? (flere kryss mulig)

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

12. Foreslå hva som bør være hovedproblemstilling(er) for metodevurderingen, samt eventuelle underproblemstillinger (i samsvar med pkt. 10). For deg som er kjent med «PICO (Patient, Intervention, Comparator, Outcome) -begrepet»- inkluder gjerne tentativt forslag til PICO.

"Er langtidsvirkende morfintabletter et likeverdig legemiddel med metadon brukt i LAR?" I forbindelse med revisjonsarbeidet bestilte Helsedirektoratet en kunnskapsoppsummering fra FHI, med utgangspunktet i dette PICO-spørsmålet. FHI leverte denne kunnskapsoppsummeringen i 2017 (Mosdøl 2017).

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

Selv om både metadon, buprenorfin og morfin er opioider som kan brukes i substitusjonsbehandling ved opioidavhengighet, er det store individuelle forskjeller i hvilket legemiddel som har best effekt og minst bivirkninger for den enkelte pasient. For mange pasienter som i dag ikke har tilstrekkelig behandlingseffekt og / eller vesentlige bivirkninger av metadon og / eller buprenorfin, vil det ha stor behandlingsmessig betydning å få tilbud om et annet legemiddel som kan gjøre at de får god behandlingseffekt ved å være i LAR.

For å lykkes med overordnede målsettinger om styrking av LAR (nasjonal overdosestrategi, nasjonal strategi mot virushepatitter etc.) er det viktig å ha tilgjengelig et legemiddelutvalg som bidrar til at flest mulig pasienter i målgruppen kan bruke et substitusjonslegemiddel som gjør at de søker seg til og forblir i LAR.

Dagens situasjon med bruk av 12-timers morfin off label, samt innføring av heroinassistert behandling understreker betydningen av en metodevurdering av 24 timers morfin, både av faglige og av kostnadsmessige grunner. Forslagsstiller håper at en slik metodevurdering ikke trenger å avhenge av at en produsent vurderer det formålstjenlig for egen inntjenings skyld å søke om markedsføringstillatelse av 24 timers morfin i Norge.

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Ubehandlet er opioidavhengighet en lidelse med svært høy dødelighet og denne reduseres radikalt under LAR-behandling (Degenhardt 2011, Sordo 2017, Ma 2018).

Forventet effekt

Å kunne ta i bruk langtidsvirkende morfintabletter vil bidra til at flere pasienter i LAR får bedre behandlingseffekt. Det vil kunne bidra til å holde en høyere andel pasienter i behandling. Dessuten vil langtidsvirkende morfintabletter som behandlingsalternativ kunne få en del pasienter som har gått ut av LAR på grunn av misnøye med de ordinære substitusjonslegemidlene i LAR, til å søke seg tilbake til LAR.

Sikkerhet

Det er risiko forbundet med at substitusjonslegemidler brukt i LAR havner på det illegale markedet. Det gjelder også langtidsvirkende morfintabletter. Forskrivning og bruk av langtidsvirkende morfintabletter i LAR vil derfor være underlagt de samme kravene til overvåket inntak som øvrige substitusjonslegemidler. Langtidsvirkende morfintabletter med 24 timers doseringsintervall vil ha en mer gunstig risikoprofil enn Dolcontin med 8-12 timers intervall.

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Legemiddelet vil i hvert fall og primært være aktuelt ved utilfredsstillende behandlingseffekt og/eller vesentlige bivirkninger av metadon og/eller buprenorfin. Det anslås at det vil kunne brukes av minst 5 % av den norske LAR-populasjonen, altså minst 400 – 500 pasienter.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Det er vist at LAR er svært kostnadseffektiv behandling. I Sverige ble det i 2008 beregnet at samfunnet sparer om lag 1,8 million svenske kroner per år per pasient i metadonprogrammet (Nilsson og Wadeskog 2008). Stabil behandling i LAR bidrar til redusert sykелighet og kriminalitet (Skeie 2011, Bukten 2012). At et økt antall pasienter får stabil behandling i LAR ved innføring av langtidsvirkende morfintabletter bidrar derfor til å redusere kostnadene i andre deler av helsetjenesten og på andre samfunnsområder. Det vil ikke bli økte kostnader til overvåket inntak.

Behov for revisjon av eksisterende nasjonale faglige retningslinjer, evt. utarbeidelse av nye

Som nevnt vil morfin tabletter med 24 timers virkning omfattes av [anbefaling om valg av substitusjonslegemiddel](#), dersom legemiddelet gjøres tilgjengelig i Norge.

15. Oppgi referanser til dokumentasjon om metodens effekt og sikkerhet (eks. tidligere metodevurderinger). (Inntil 10 sentrale referanser oppgis. Ikke send vedlegg på dette trinnet i prosessen.)

Bukten, A., Skurtveit, S., Gossop, M., Waal, H., Stangeland, P., Havnes, I., & Clausen, T. (2012). Engagement with opioid maintenance treatment and reductions in crime: a longitudinal national cohort study. *Addiction*, 107(2), 393-399. doi: 10.1111/j.1360-0443.2011.03637.x

Degenhardt, L., Bucello, C., Mathers, B., Briegleb, C., Ali, H., Hickman, M., & McLaren, J. (2011). Mortality among regular or dependent users of heroin and other opioids: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Addiction*, 106(1), 32-51.

Ma, J., Bao, Y. P., Wang, R. J., Su, M. F., Liu, M. X., Li, J. Q., . . . Lu, L. (2018). Effects of medication-assisted treatment on mortality among opioids users: a systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry*. doi: 10.1038/s41380-018-0094-5
<https://www.nature.com/articles/s41380-018-0094-5>

Skeie, I., Brekke, M., Gossop, M., Lindbaek, M., Reinertsen, E., Thoresen, M., & Waal, H. (2011). Changes in somatic disease incidents during opioid maintenance treatment: results from a Norwegian cohort study. *BMJ Open*, 1(1), e000130.

Sordo, L., Barrio, G., Bravo, M. J., Indave, B. I., Degenhardt, L., Wiessing, L., . . . Pastor-Barriuso, R. (2017). Mortality risk during and after opioid substitution treatment: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Bmj*, 357, j1550. doi: 10.1136/bmj.j1550

Mattick RP, Breen C., Kimber J., Davoli M. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence The Cochrane database of systematic reviews (2014)

Mosdøl A, Ding K.Y, Hov L. Alternative opioid agonists in the treatment of opioid dependence: a systematic review [Alternative opioidagonister i behandling av opioid-avhengighet: en systematisk oversikt, 2017]. Oslo: Norwegian Institute of Public Health, 2017.

Nilsson I, Wadeskog A. Varje drogfri dag en framgång: SocioEkonomiskt Bokslut för Metadonprogrammet i Stockholm (2008).
<https://can.mikromarc.se/Mikromarc3/Web/detail.aspx?Unit=6465&db=can&Id=25981&SW=Wadeskog,%20Anders&SC=MV&LB=TI&MT=0&SU=6469&DG=0&ST=Normal&Browse=1&P=1>

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

Produktnavn: Sevre-Long (Mundipharma)
Produktnavn: Substitol (Mundipharma)

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

Legemidlene har ikke markedsføringstillatelse i Norge. Det er heller foreløpig ikke søkt om dette. De har markedsføringstillatelse i flere europeiske land, bl.a. Sveits og Østerrike, sannsynligvis etter nasjonale godkjenninger og ikke etter gjennomgang i EMA.

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

[En brukerundersøkelse utført av brukerorganisasjonen ProLAR](#) Nett undersøkte tilfredsheten av legemidlene pasientene i LAR brukte. Tilfredsheten er oppsummert i tabellform (s.34-35) og viste at det er et betydelig ønske blant brukerne om å få benytte morfintabletter som LAR medikament. Konklusjonen i kapittelet er som følger:

Dette bør føre til at helsemyndighetene jobber tett med legemiddelprodusentene og Statens legemiddelverk for å få importert et 24-timers preparat av morfin til Norge. Dette vil være spesielt viktig når diacetylmorfin fra 2022 blir tilgjengelig for brukere i Oslo og Bergen, slik at flere typer LAR legemidler blir reelt tilgjengelig for pasienter i hele landet.

19. 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 tilslutning til eller andre bindinger knyttet til metoden eller aktører som har interesser i metoden.)

Ingen



Bestilling nr: ID2022_110

Tittel på bestillingen: Morfin - Langtidsvirkende morfintabletter med 24 timers virketid til bruk i legemiddelassistert rehabilitering (LAR)
Medisinsk effekt og nyhetsverdi: Morfin er et velkjent legemiddel som først og fremst brukes i smertebehandling. Det kan gis som injeksjoner (intravenøst, subkutant, intramuskulært) eller oralt (tabletter, depottabletter, mikstur, dråper). Det aktuelle forslaget omhandler morfintabletter med 24 timers virketid som substitusjonsbehandling til bruk i legemiddelassistert rehabilitering (LAR) for pasienter med opioidavhengighet. I dag brukes legemidlene metadon, buprenorfin og buprenorfin-nalokson som substitusjonslegemidler i LAR. Forslagsstiller, Helsedirektoratet, henviser til at det er dokumentasjon for at disse legemidlene kan gi økt overlevelse (Sordo et. al. 2017, Ma et. al. 2018), høyere retensjon i behandling (Mattick et. al. 2014), redusert sykkelighet, redusert bruk av heroin og redusert omfang av kriminalitet. Videre viser de til at det foreligger vitenskapelige dokumentasjonen for langtidsvirkende morfin som peker i samme retning (Mosdøl 2017). Forslagsstiller (Helsedirektoratet) anbefaler at langtidsvirkende morfintabletter vurderes som substitusjonslegemiddel når buprenorfin og metadon ikke gir tilstrekkelig behandlingseffekt, eller hvis pasienten får vesentlige bivirkninger. Les anbefalingen her. Helsedirektoratet har tidligere sendt inn forslag til Nye metoder for vurdering av samme preparat for tilsvarende indikasjon (ID2019_059). Det ble da besluttet at: <i>Bestillerforum RHF ber ikke om en nasjonal metodevurdering.</i>
Legemiddelkostnader (inkl. mva.) Morfin med 24 timers virkning har ikke MT i Norge.
Finansieringsordning: Sykehus og folketrygd (avhengig av dose/administrasjonsform og indikasjon/bruksområde).
Regulatorisk status for markedsføringstillatelse (MT): Morfin i ulike doser og formuleringer er tilgjengelig på det norske markedet i dag. Samtlige er godkjent til bruk innenfor smertebehandling. Legemiddelverket er ikke kjent med at det pågår prosesser med å få behandling av opioidavhengighet som godkjent indikasjon (MT) verken for nye eller allerede tilgjengelige morfinpreparater. Legemiddelverket er heller ikke kjent med at det pågår regulatoriske godkjenningprosesser for morfin med 24 timers virkning (for noen indikasjon). Morfin med 24 timers virkning har MT i bl.a. Sveits og Østerrike, antagelig gjennom nasjonale prosyrer, og er markedsført av Mundipharma under navn som Substitol og Sevre-Long.
Leveringstid: Morfin i ulike doser og formuleringer er tilgjengelig på det norske markedet i dag. Morfin med 24 timers virkning har ikke MT i Norge og derfor heller ikke markedsført.

Legemiddelverkets vurdering av bestillingens relevans/egnethet:

Ingen av morfinpreparatene som er tilgjengelig på det norske markedet er indisert til behandling av opioidavhengighet. Helsedirektoratet viser til unntaksvis bruk av morfin tabletter med inntil 12 timers virkning ([Dolcontin®](#)), brukt off-label som LAR-preparat.



Det foreligger allerede en effektvurdering av relevant problemstilling, utført av Folkehelseinstituttet i 2017 ([Mosdøl 2017](#)). Formålet med denne vurdering var å se på effekt av å bruke langtidsvirkende morfin eller levometadon i LAR for opioidavhengighet sammenliknet med de tre legemidlene som benyttes i dag (buprenorfin med nalokson, buprenorfin eller metadon). Konklusjonen i rapporten var: *Når behandling med enten langtidsvirkende morfin eller levometadon i LAR ble sammenliknet med behandling med metadon, fant vi ikke holdepunkter for at effektene er svært ulike. Dokumentasjon er imidlertid for begrenset og usikker til å kunne konkludere med at behandlingene er likeverdige.*

Legemiddelverket vil påpeke at vi ikke er kjent med at det pågår prosesser med å få behandling av opioidavhengighet som godkjent indikasjon verken for nye eller allerede tilgjengelige morfinpreparater. Legemiddelverket er heller ikke kjent med at det pågår regulatoriske godkjenningsprosesser for morfin med 24 timers virkning (for noen indikasjon) gjennom sentral prosedyre (i EMA) eller nasjonal prosedyre, slik at preparatet eventuelt kan få MT i Norge.

Dersom Bestillerforum RHF vurderer det hensiktsmessig med en metodevurdering ser vi følgende utfordringer hvis Legemiddelverket skal metodevurdere legemidler uten MT:

- Det vil ikke finnes noen leverandør som kan sende inn dokumentasjon og utarbeide nødvendige analyser i dette tilfellet. Dokumentasjon til metodevurderingen må derfor baseres på bl.a. et systematisk litteratursøk. Legemiddelverket har ikke kapasitet eller nødvendig kompetanse til å utføre systematiske litteratursøk i dag.
- Legemiddelverket er den myndigheten som gir MT til legemidler i Norge. Godkjenning skjer i all hovedsak gjennom det europeiske samarbeidet, og et legemiddel får bare MT dersom legemiddelet har en nytte som overstiger risikoen ved bruk. Det er viktig at prosessen med at leverandør framskaffer dokumentasjon og søker MT ikke undergraves. Det kan derfor gi uheldige signaler dersom samme myndighet som utsteder MT, også er involvert i å vurdere bruk av legemidler uten MT/off-label bruk.

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode: ID2022_110 Morfin som langtidsvirkende morfintabletter med 24 timers virketid til bruk i legemiddelasistert rehabilitering (LAR)	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	I vårt regionale opptaksområde er det svært lite bruk av heroin. Morfin i tablettform er ikke dokumentert som effektiv og sikker behandlingsmetode. Spesielt resultater om langtidsoppfølging (om pasienter fortsatt har bedre rusmestring etter 5-10 år) foreligger ikke.
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	En liten populasjon av LAR pasienter kan muligens ha nytte. For disse vil langtidsvirkende Morfin være mer positiv enn Dolcontin eller Heroin som brukes nå.
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Pasienter som bruker morfin /heroin har stort sett dårlig rusmestring og vil vanskelig kunne nyttiggjøre seg et tilbud som krever streng struktur (som HAB, om det eksisterte lokalt). I teori kan det tenkes at 24- timers virkningstid er lettere å forholde seg til- men i den aktuelle pasientgruppen ligger det også ved 24 timers depotformuleringer en fare for ustabil sidebruk og skade på 3. part (videresalg). Kontinuerlig evaluering av rusmestring og fungering i daglig livet (og dokumentasjon av det) bør være en forutsetning av at en bruker en metode som ikke er sikret i henhold til «best praxis».

Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	Effekt av bi- effekter på tredje part (mer tilgjengelig av midlet på det svarte markedet gjennom videresalg) er lite belyst. En annen side av en slik behandlingstilnærming er at en må ta høyde for at en har med avhengighet å gjøre, og det medfører at pasienter som får mulighet til det, ofte vil velge den metoden (dose, preparat) som demper deres symptomer best. Hvordan få til en effektiv avgrensning mot pasienter som kunne blitt motivert til mindre bruk eller bruk av et mindre emosjonelt dempende middel, men som ikke kan ta et slikt valg så lenge de har en pågående avhengighet, når det er åpen tilgjengelighet av sterkere midler.
--	--

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

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
Helse Fonna HF	Klinikk for psykisk helsevern og rus	Kennet Eikeseth Klinikkdirektør

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode: ID2022_110 Morfin som langtidsvirkende morfintabletter	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	Selv om andelen pasienter ikke nødvendigvis vil bli så høy, så vil et slikt supplement kunne gi et bedre tilbud til den gruppen som ikke stabiliseres godt nok ved bruk av metadon eller buprenorfin eller som av medisinske årsaker ikke kan benytte disse legemidlene.
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	Nordlandssykehuset HF ved LAR støtter forslaget om godkjenning av morfin med 24-timers varighet som legemiddel for LAR-behandling i Norge.

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

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
Nordlandssykehuset	Avdeling for rus, psykiatri og avhengighet	Andreas Østvik, avdelingsleder PHR klinikken

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2022_110

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 faglig retningslinje for legemiddelassistert rehabilitering (LAR) ved opioidavhengighet

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

Helsedirektoratet er forslagsstiller.
Det pågår et prøveprosjekt i Bergen og Oslo med heroinassistert behandling (HAB) som del av LAR. Det er grunn til å tro at en andel av pasientene som søker seg til HAB ville hatt bedre behandlingseffekt av morfin med 24 timers virkning, til langt lavere kostnad, lavere risiko og bedre muligheter for rehabilitering.

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

Navn: Britteline Bakstad
E-post: britteline.bakstad@helsedir.no
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☐, siden.....(dato)..... NEI ☐

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

RHF-ene har behandlings- og finansieringsansvar for LAR-behandling.

Saksnummer 173-22 Oppsummering fra sekretariatet

ID2022_109 Natriumfenylbutyrat og ursodoksikolaurin til behandling av Amyotrofisk lateral sklerose (ALS) (metodevars)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Metoden omfatter et nytt virkestoff.
- Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos EMA. FDA har foreløpig ikke (16.09.2022) anbefalt metoden for innføring.
- Metoden er tilkjent orphan drug designation.
- Legemiddelform: Pulver til mikstur.
- Amyotrofisk lateral sklerose (ALS) er en sjelden sykdom som fører til muskelsvinn fordi nervecellene som sender signaler fra hjernen til musklene blir ødelagt.
- I Norge er det ca. 300-400 pasienter med diagnose ALS til enhver tid.
- Metoden inneholder to virkestoff. Natriumfenylbutyrat som er en histondeacetylasehemmer, og ursodoksikolaurin som gjenvinner mitokondriell bioenergetisk underskudd.
- Det er identifisert en fase II-studie (CENTAUR) som er ferdigstilt og som det foreligger resultater ifra, og en fase III-studie (Phoenix) som estimeres ferdigstilt i mars 2024.
- Legemiddelverket anbefaler en hurtig metodevurdering.

Kommentar fra sekretariatet

-Innspillet fra Stiftelsen ALS Norge kom inn før metodevarslet fra Statens legemiddelverk. Det inngikk i henhold til forslagsfristen for oktobermøtet i Bestillerforum hvor det nå behandles.

- Legemidlet «Relyvrio (sodium phenylbutyrate/taurursodiol)» fikk markedsføringstillatelse av FDA i USA den 29.09.2022¹.

Innspill fra Stiftelsen ALS Norge (hele innspillet vedlagt):

- ALS-medisin «Albrioza» er godkjent med betingelser for å behandle ALS i Canada, og vi i stiftelsen ALS Norge har overvåket denne medisinen over tid.
- Kombinasjonen av virkestoffene kan redusere nevroncelledød, hypoteset til å oppstå ved samtidig å redusere endoplasmic retikulum stress og mitokondrie dysfunksjon. Den kan forlenge livet til ALS-syke. Vi kjenner dessverre ikke godt nok til evt. bivirkninger på den medisinen per i dag.
- Det foregår også forskning med virkestoffkombinasjonen på andre neurodegenerative sykdommer, som Parkinsons.
- Bør godkjennes for utprøving i Norge og gis de til ALS-syke som ønsker og prøve den.
- Albrioza kan/har bremse effekt på sykdommen, dessverre ikke helbredene, men øke levetiden, minske skadene på nevroncellene bare det i seg selv gir dette ALS-syke et pusterom. I dag er det kun Rilutek som er godkjent i Norge som forlenger livet med noen mnd. i tillegg forskes det på medisin Masitinib i Norge. Når det gjelder Masitinib er det ikke alle ALS-syke som klarer å reise til behandlingstedet for å delta og vi vet at flere ALS-syke har måttet avslutte Masitinib studiet pga. bivirkninger.
- Vi i stiftelsen er opptatt av å ikke gi falske håp. Derfor har vi vært i tett dialog med Norske ALS forskere, som kan bekrefte at studien på denne ALS-medisinen virker lovende, før innsending.

¹ <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-treatment-option-patients-als>

NYE METODER

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:

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

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

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

Finansieringsdivisjonen: Nytt virkestoff mot sjelden sykdom. Finansieringsansvaret vil bli plassert hos RHF-ene.

Metodevarsel for legemiddel

1. Status og oppsummering

Natriumfenylbutyrat / ursodoksikolaurin til behandling av amyotrofisk lateral sklerose (ALS)

1.1 Oppsummering*

Metoden omfatter et nytt virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos Det europeiske legemiddelkontoret (EMA) (1). US Food and Drug Administration (FDA) har foreløpig ikke anbefalt metoden for innføring, men skal gjøre en ny vurdering i september 2022 (2). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (1).

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: N/A

Virkestoffnavn:
natriumfenylbutyrat /
ursodoksikolaurin

Legemiddelform: Pulver til
mikstur

MT-søker/innehaver:
Amylyx Pharmaceuticals

1.3 Metodetype

- ☒ Legemiddel
☐ Annet:

1.4 Tag (merknad)

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

1.5 Finansieringsansvar

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

1.6 Fagområde

Nevrologi

1.7 Bestillingsanbefaling

Metodevurderinger

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

Kommentar:

1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

Kommentar:

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

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Amyotrofisk lateral sklerose (ALS) er en sjelden sykdom som fører til muskelsvinn fordi nervecellene som sender signaler fra hjernen til musklene blir ødelagt. Dette fører til at musklene som mister sin nerveforsyning blir gradvis svakere og tynnere. De første symptomene manifesterer seg vanligvis ved svekkelse i en arm, et ben eller som utydelig tale. Derfra vil symptomene forverres, og pasienter med ALS vil etter hvert få vansker med å utføre bevegelser som å gå, løpe, løfte, bære eller gjøre håndarbeid. Musklene i svelget kan lammes, som fører til vansker med å svelge mat og drikke (3). ALS er en sykdom som i dag ikke kan helbredes og sykdommen blir verre over tid.

Sykdomsforløpet og hvor fort den forverres kan variere mye fra pasient til pasient. De fleste lever tre til fem år etter at diagnosen er stilt, men 10-20 prosent kan leve i minst ti år (4).

Gjennomsnittsalder ved sykdomsdebutering er ca. 55 år, og rammer oftere hos menn enn hos kvinner. Det oppstår ca. 3 tilfeller pr 100 000 innbygger hvert år, og i Norge er det ca. 300-400 pasienter med diagnose ALS til enhver tid (4).

Dagens behandling

Det finnes ingen behandling som kan stanse eller snu sykdomsutviklingen ved ALS. Legemiddelet riluzol har en moderat, bremsende effekt. Lindrende behandling tilbys mot plager som spastisitet, muskelskjelettsmerter (hos opptil 70 prosent), pustevansker, slim i luftveiene, angst (4).

Virkningsmekanisme

Metoden inneholder to virkestoff. *Natriumfenylbutyrat* er en histondeacetylasehemmer som har vist seg å oppregulere varmesjokkproteiner og fungerer som en liten molekylær leder, og reduserer derved toksisitet fra endoplasmatisk retikulumstress. *Ursodoksikoltaurin* gjenvinner mitokondriell bioenergetisk underskudd gjennom flere mekanismer, inkludert ved å forhindre translokasjon av Bax-proteinet inn i mitokondriell membran, og reduserer dermed mitokondriell permeabilitet og øker apoptotisk terskel for cellen (5).

Tidligere godkjent indikasjon

-

Mulig indikasjon

Til behandling av amyotrofisk lateral sklerose (ALS) (1,2).

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

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

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

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

Populasjon (n = antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter med sporadisk eller familiær ALS diagnostisert etter definisjonene World Federation of Neurology revised El Escorial criteria som fikk de første symptomene for 18 måneder siden eller mindre med en Slow Vital Capacity (SVC) >60% (n = 137)	AMX0035* administrert oralt eller via ernæringssonde daglig de første tre ukene, deretter to ganger daglig	Placebo administrert oralt eller via ernæringssonde daglig de første tre ukene, deretter to ganger daglig	Endring i stigningstallet til Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale-Revised (ALSFRS-R) etter 24 uker	NCT03127514 Fase II CENTAUR	Ferdigstilt, resultater foreligger (5)
Voksne pasienter med ALS diagnose (sikker eller klinisk sannsynlig) som fikk de første symptomene for mindre enn 24 måneder siden (n = 600)	AMX0035* administrert oralt eller via ernæringssonde daglig de første tre ukene, deretter to ganger daglig. Total varighet på 48 uker	Placebo administrert oralt eller via ernæringssonde daglig de første tre ukene, deretter to ganger daglig. Total varighet på 48 uker	Endring i stigningstallet til Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale-Revised (ALSFRS-R) og overlevelse etter 48 uker	NCT05021536 Fase III Phoenix	Mars 2024

* AMX0035 er studienavnet til metoden, natriumfenylbutyrat / ursodoksikolaurin

3.2 Metodevurderinger og –varsel, nasjonalt og lokalt

Metodevurdering	Minst tre andre metoder er vurdert og bestilt til vurdering for samme indikasjon: se Nye Metoder ID2022_095 , ID2018_036 og ID2018_122 .
Metodevarsel	Det finnes minst et relevant internasjonalt metodevarsel (2).

4. Referanser

1. Committee for medicinal products for human use (CHMP). Draft agenda for the meeting on 20-23 June 2022. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-20-23-june-2022-meeting_en.pdf
2. Sodium phenylbutyrate + tauroursodeoxycholic acid: Specialist Pharmacy Service, NHS. [Hentet 01. juli 2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/sodium-phenylbutyrate-tauroursodeoxycholic-acid/#:~:text=sodium%20phenylbutyrate%20/%20ursodoxicoltaurine>
3. Amyotrofisk lateral sklerose (ALS): Helsenorge. [Sist oppdatert: 11. januar 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsenorge.no/sykdom/hjerne-og-nerver/als/>
4. Amyotrofisk lateralsklerose (ALS): Norsk helseinformatikk. [sist oppdatert: 21. desember 2021]. tilgjengelig fra: <https://nhi.no/sykdommer/hjernenervesystem/ulike-sykdommer/amyotrofisk-lateralsklerose-als/?page=1>
5. Paganoni S. et al [Trial of Sodium Phenylbutyrate–Taurursodiol for Amyotrophic Lateral Sclerosis](#). N Engl J Med 2020; 383:919-930

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
16.09.2022	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden
*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no . Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.	

Sak 173-22

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

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

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

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

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

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

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

1.Hvilken metode gjelder innspillet?	
Metodens ID nummer*:	Ikke godkjent i EU enda, de har ikke søkt, men skal søke og driver i prosessen.
Metodens tittel:	ALBRIOZA

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

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Navn	Mona H Bahu
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Stiftelsen ALS Norge www.alsnorge.no
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	arn-bahu@nline.no - post@alsnorge.no

3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)
For første gang er en ALS-medisin ALBRIOZA (AMX 0035) godkjent i Canada siden 2018, og vi i stiftelsen ALS Norge har overvåket denne medisinen over tid. Vi har vært i god dialog med ALS Forskere i Norge, Ole Bjørn Tysnes i Helse Bergen og Trygve Holmøy på A- hus som kan bekrefte at studien på denne ALS-medisinen virker lovende. Foreløpig er det noen dokumentasjon av effekter som mangler, men vi tenker at den er endelig godkjent i et land og de har søkt i USA hvor svaret forventes i september (2022) Det er Amylyx Pharmaceuticals, Inc at Health Canada som har godkjent medisinen. Studiet på medisinen forventes å være i fase 3 i løpet av 2023. De har også planer om å søke om å få den godkjent i EU en gang i fremtiden. ALBRIOZA (også kjent som AMX0035) er en oral kombinasjonsbehandling med fast dose som kan redusere nevroncelledød som en frittstående behandling eller når den legges til eksisterende

behandlinger. ALBRIOZA er en behandling som viste i vår CENTAUR-studie en statistisk signifikant og klinisk meningsfull innvirkning på funksjon, alene eller i tillegg til eksisterende ALS-behandling. Godkjenningen av ALBRIOZA er basert på data fra CENTAUR, et multisenter fase 2 klinisk studie i 137 deltakere med ALS som omfatter en 6-måneders randomisert placebokontrollert fase og en åpen langsiktig oppfølgingsfase, som viste at deltakerne behandlet med ALBRIOZA scorete i gjennomsnitt 2,32 poeng høyere på amyotrofisk lateral sklerose funksjonell vurderingsskala - revidert (ALSFRS-R) over en periode på 24 uker. Detaljert data fra CENTAUR ble publisert i New England Journal of Medicine, Muscle & Nerve og Journal of Neurology, Neurosurgery og Psychiatry. AMX0035 har fått prioritetsgjennomgang av U.S. Food and Drug Administration (FDA) og tildelt en prescription drug user fee act dato for september 29, 2022. I tillegg har The European Medicines Agency (EMA) validert innleveringen av selskapets søknad om markedsføringstillatelse for AMX0035 for behandling av ALS i Europa, og den er under gjennomgang. En 48-ukers, randomisert placebokontrollert PHOENIX (NCT05021536) studie av AMX0035 på mer enn 65 steder over hele USA og Europa er i gang.

ALBRIOZA™ (natriumfenylbutyrat og taurursodiol) er en oral fastdose medisin godkjent med betingelser for å behandle amyotrofisk lateral sklerose (ALS) i Canada. Kombinasjonen av natriumfenylbutyrat og taurursodiol kan redusere nevroncelledød, hypoteset til å oppstå ved samtidig å redusere endoplasmic retikulum (ER) stress og mitokondrie dysfunksjon. ALBRIOZA utforskes for mulig behandling av andre nevrodegenerative sykdommer som eks. Parkinson.

Stiftelsen ALS Norge ønsker at denne ALS Medisinen skal godkjennes i Norge slik at nydiagnoserte og ALS syke langkommet i sykdomforløpet har mulighet til å prøve ut denne medisinen, om mulig godkjenne den og bruke den Compassionate use retten. Dette er en ALS-medisin som bygger håp, som finnes der ute og Norge bør kunne gi godkjenning slik at denne medisinen kan prøves på de som ønsker den. Det er lite tilbud til denne svært alvorlige og krevende sykdommen og når vi leser i vår nyhetsovervåking at medisinen er godkjente i et land bør Norge følge opp for å kunne mulig hjelpe flere ALS syke med mulighet til litt lengre livskvalitet i påvente av kuren mot ALS som alle ønsker. ALS medisiner som har positive studier, bør være tilgjengelig for denne alvorlige diagnosen her i Norge. Ved å godkjenne denne medisinen vil det også virke positivt for hele ALS miljøet. Effekten må testes og det kan vi ikke få gjort uten å gi tilbud til denne gruppen syke med denne alvorlige sykdommen med svært lite medisin tilgang.

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? Den er ikke forsøkt i Norge tidligere som vi vet om.

Er metoden i bruk utenom kliniske studier i dag:

Både ja og nei, vi vet at den brukes i klinisk studie i utlandet ut fra pressemeldingen de har sendt ut.

Fra hvilket tidspunkt har den vært i bruk:

Den har blitt godkjent i Canada i juni 2022. Det er lovende resultater i fase II-studie som ser bra ut og som er publisert i ledede medisinske tidsskrifter Albrioz er nå i oppstart av fase III-studie.

Hvor er eventuelt metoden i bruk:

Pr. i dag Canada.

5. Hvilken pasientgruppe i den norske spesialisthelsetjenesten er metoden aktuell for? (PICO) For ALS pasienter. (Amyotrofisk lateral sklerose)

Beskriv kortfattet:

Dette er en ALS-medisin som i Kombinasjonen av natriumfenylbutyrat og taurursodiol kan redusere nevroncelledød, hypotese til å oppstå ved samtidig å redusere endoplasmic retikulum (ER) stress og mitokondrie dysfunksjon. ALBRIOZA utforskes for mulig behandling av andre nevrodegenerative sykdommer.

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

Beskriv kortfattet:

Nei pga. den er ikke forsøkt markedsført i Norge, den er heller ikke godkjent i Norge pr i dag. Derfor bør den godkjennes for utprøving i Norge og gis de til ALS syke som ønsker og prøve den.

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

Håpet er det aller største og viktigste en ALS-syk har, det at det er en så alvorlig sykdom uten noe form for kur er for de aller fleste frykter, og den ALS-syke settes helt ut psykisk, med sjokk og sorg, dødsangst og et evig kaos i følelser. Så denne medisinen vil gi håp. Samtidig som pågår mye ALS forskning i Norge og kombinert med og delta i forskning studie og i tillegg få prøve ALS medisin vil gi store håp, tillit og ikke minst verdighet for denne gruppen. Vi i stiftelsen er opptatt av å ikke gi falske håp. Derfor har vi vært i tett dialog med Norske ALS forskere før innsending av vårt forslag.

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:

Albrioza Kan/har bremse effekt på sykdommen, dessverre ikke helbredene, men øke levetiden, minske skadene på nevroncellene bare det i seg selv gir dette ALS syke et pusterom. I dag er det kun Rilutek som er godkjent i Norge som forlenger livet med noen mnd. i tillegg forskes det på medisin MASITINIB i Norge. Når det gjelder Masitinib er det ikke alle ALS syke som klarer å reise til behandlingstedet for å delta og vi vet at flere ALS syke har mått avslutte Masitinib studiet pga. bivirkninger. ALS medisin ALBRIOZA kan forlenge livet til ALS syk. Vi kjenner dessverre ikke godt nok til evt. bivirkninger på den medisinen pr i dag.

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

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

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

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

10. Andre kommentarer

Punkt 8 og 9 kan de i Canada ALS organisasjon eller vi i Stiftelsen ALS Norge ikke svare på pr. i dag da dette er en godkjent ALS medisin studie som kun er godkjent kun i Canada. Hele studien forventes avsluttes :2030-06-10.
Legemiddel produsenten: Amylyx Farmasi Inc. <https://www.amylyx.com/>
Studien forventes å påløpe frem til november 2023, med topplinjerresultater som forventes i 2024.

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:

Stiftelsen ALS Norge er helt nøytrale, vi respekter beslutningen som gis, vi lytter til fagmiljøet. Det er fagmiljøet som sitter på den største kompetansen. Vi er kun opptatt av å kunne gi ALS syke tilbud som kan forlenge livet og øke livskvaliteten med medisin som er / blir godkjent. Stiftelsen ALS Norge er opptatt av grundig gjennomgang av evt. Bivirkninger og vi er opptatt av forsvarlighet. Vi overvåker nyhetsbildet og ser og leser i andre land at de avventer da det ikke er bevislig god nok effekt og det er for få ALS syke som har deltatt i studiet. Likevel håper vi nye metoder vil si ja til vår søknad.

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2022_109

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:

E-post:

Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☐, siden.....(dato)..... NEI ☒

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

Nytt virkestoff mot sjelden sykdom, plasseres hos RHF-ene

Saksnummer 174-22 Oppsummering fra sekretariatet

ID2022_121. Lisokabtagen maraleucel (Breyanzi) til behandling av voksne pasienter med diffust storcellet B-celle lymfom (DLCL), høygradig B-celle lymfom (HGBCL), primært mediastinalt storcellet B-cellelymfom (PMBCL) og follikulært lymfom grad 3B (FL3B) som er refraktært eller har residivert innen 12 måneder med førstelinjebehandling og som er kandidater for autolog stamcelletransplantasjon (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse.
- Metoden har foreløpig ikke markedsføringstillatelse (MT) i Norge eller EU, men er under vurdering hos EMA. Metoden har MT i USA.
- Legemiddelform: Infusjonsvæske.
- Immunterapi.
- Det er identifisert en fase III-studie som estimeres avsluttet i desember 2023. Resultater fra en interimanalyse fra denne foreligger.
- Det er gitt oppdrag om metodevurdering for to andre metoder/indikasjoner med virkestoffet. ID2021_027 og ID2021_050. På nåværende tidspunkt (september 2022) er ikke metoden innført til noen indikasjoner i Nye metoder.
- Det er gitt oppdrag om en metodevurdering for axicabtagene ciloleucel (Yescarta) for delvis samme indikasjon, ID2022_020.
- Legemiddelverket anbefaler en hurtig metodevurdering. Kan være egnet for FINOSE.

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:

- Helse Vest RHF: Innspill (2) – se vedlegg.
- Helse Nord RHF: Ingen innspill.
- Helse Sør-Øst RHF: Ingen innspill.
- Helse Midt Norge RHF: Ingen innspill.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Kan påvirke Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med maligne lymfomer (10.12.2021).

-Ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret er plassert hos RHF-ene siden 01.03.2021.

Metodevarsel for legemiddel

1. Status og oppsummering

Lisokabtagen maraleucel (Breyanzi) til behandling av voksne pasienter med diffust storcellet B-celle lymfom (DLCLB), høygradig B-celle lymfom (HGBCL), primært mediastinalt storcellet B-cellelymfom (PMBCL) og follikulært lymfom grad 3B (FL3B) som er refraktært eller har residivert innen 12 måneder med førstelinjebehandling og som er kandidater for autolog stamcelletransplantasjon

1.1 Oppsummering

Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos Det europeiske legemiddelkontoret (EMA) (1). Metoden har MT i USA (2).

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: L01

Virkestoffnavn:
lisokabtagen maraleucel

Handelsnavn: Breyanzi

Legemiddelform:
Infusjonsvæske, dispersjon
(infusjon)

MT-søker/innehaver:
Bristol Myers Squibb
Pharma EEIG (1)

1.3 Metodetype

- ☒ Legemiddel
☐ Annet

1.4 Tag (merkna)

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

1.5 Finansieringsansvar

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

1.6 Fagområde

Kreftsykdommer; Blod-
beinmargs- og lymfekreft

1.7 Bestillingsanbefaling

Metodevurderinger

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

Kommentar:

1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

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

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL) er den vanligste undergruppen av non-Hodgkins lymfom (NHL), som utgjør omtrent 35 % av NHL. DLBCL er en aggressiv type lymfekreft som krever rask førstelinjebehandling. Pasientene er ofte alvorlig syke med rask sykdomsprogresjon, stor tumorutbredelse og allmennsymptomer, og ubehandlet har pasientene en levetid på høyst noen måneder. Rundt 50-60 % av pasienter med DLBCL vil kunne kureres med kjemoterapi, men mange av pasientene vil ikke respondere på behandling eller få tilbakefall (RR-DLBCL). RR-DLBCL pasientene har svært dårlig prognose, med en median overlevelse på under 1 år. For RR-DLBCL pasientene har høydosekjemoterapi etterfulgt av autolog stamcelletransplantasjon (HMAS) blitt sett på som den beste sjansen for kurasjon eller langsiktig palliasjon. Ca. halvparten av pasienter med RR-DLBCL er aktuelle for HMAS, men til tross for dette, vil mindre enn halvparten av pasientene som gjennomførte HMAS være i live etter 5 år (3, 4).

Mediastinalt storcellet B-cellelymfom er en undergruppe av DLBCL som opptrer i mediastinum. Det kliniske bildet kan være aggressivt med tendens til vena cava superior syndrom og tromboseing av store vener i mediastinum, på hals og i overekstremiteter (3).

Storcellete lymfomer med MYC-aberrasjon og/eller samtidig BCL2- og/eller BCL6-aberrasjon klassifiseres i egen gruppe (høygradig B-cellelymfom) (3).

Follikulært lymfom grad 3B er en aggressiv undergruppe av follikulært lymfom som klinisk og prognostisk ligner mer på DLBCL (3).

Samlet ble det diagnostisert ca. 1000 nye tilfeller av NHL i Norge i 2021 (5). Det er usikkert hvor mange norske pasienter som vil være aktuelle for denne metoden.

Dagens behandling

Det foreligger nasjonale behandlingsretningslinjer for pasienter med maligne lymfomer, oppdatert i 2021 (3). Standardbehandling for pasienter med DLBCL og follikulært lymfom grad 3B er rituksimab i kombinasjon med kjemoterapi i første linje, eventuelt etterfulgt av stråleterapi. For pasienter som ikke blir kurert i første linje er anbefalingen at residiv/progresjon hos pasienter < 65-70 år behandles med kjemoterapi, som regel i kombinasjon med rituksimab. Konsolidering med HMAS for de som responderer. Behandling for mediastinalt storcellet B-cellelymfom er som DLBCL for øvrig (3). Høygradige B-cellelymfomer er spesielt aggressive og kan være aktuell for annen behandling enn standardbehandlingen for DLBCL (3).

Virkningsmekanisme

Lisokabtagen maraleucel er en immunterapi der pasientens egne T-celler hentes ut og genmodifiseres ved hjelp av en virusvektor som fører et gen inn i T-cellene slik at de kan feste seg til CD19-proteinet. Når T-cellene med de CD19-spesifikke reseptorene ekspanderes og deretter infuseres tilbake i pasienten vil T-cellene eliminere B-cellene som uttrykker CD19 (6).

Tidligere godkjent indikasjon

Breyanzi er indisert til behandling av voksne pasienter med tilbakevendende eller refraktær diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL), primært mediastinalt storcellet B-cellelymfom (PMBCL), og follikulært lymfom grad 3B (FL3B) etter to eller flere systemiske behandlinger.

Mulig indikasjon

Behandling av voksne pasienter med diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL), høygradig B-celle lymfom (HGBCL), primært mediastinalt storcellet B-cellelymfom (PMBCL) og follikulært lymfom grad 3B (FL3B) som er refraktært eller har residivert innen 12 måneder med førstelinjebehandling og som er kandidater for autolog stamcelletransplantasjon (1, 7)

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

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

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Populasjon (n = antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter med DLBCL, HGBCL, PMBCL T-celle/histocyttrik storcellet B-lymfom, eller FL3B,	Lisokabtagen maraleucel, måldose 100 x 10 ⁶ CAR+ T-celler	Standardbehandling (SOC) bestående av kjemoterapi (R-DHAP, RICE eller R-GDP) før høydosebehandling	Hendelsesfri overlevelse (EFS): Tid fra randomisering til hendelsen som kommer først av:	NCT03575351 TRANSFORM Fase III	Estimeres avsluttet desember 2023 Resultater fra en interimanalyse foreligger

tilbakevendende eller refraktært innen 12 måneder etter rituksimab- og antrasyklinholdig førstelinjebehandling, og som er aktuelle for stamcellebehandling.		og stamcelle-transplantasjon	død, progresjon, ikke oppnådd komplett eller partiell respons, eller ny behandling på grunn av effektbekymring		
n = 184					

3.2 Metodevurderinger og –varsler, nasjonalt og internasjonalt

Metodevurdering	- Samme metode er bestilt til vurdering for andre indikasjoner: se NyeMetoder ID2021_027 (Behandling av storcellet B-cellelymfom, diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) og primært mediastinalt storcellet B-cellelymfom (PMBCL)) og ID2021_050 (behandling av follikulært lymfom grad 3B (FL3B)) - Det er bestilt en metodevurdering for axicabtagene ciloleucel (Yescarta) for behandling av voksne pasienter med residivert eller refraktært diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) og høygradig B-cellelymfom (HGBL): se NyeMetoder ID2022_020
Metodevarsel	- Det foreligger minst ett relevant metodevarsel (8).

4. Referanser

1. Committee for medicinal products for human use (CHMP) Draft agenda for the meeting on 20-23 June 2022. 20 June 2022 EMA/CHMP/298604/2022. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-20-23-june-2022-meeting_en.pdf
2. Breyanzi (lisocabtagene maraleucel) | FDA. Tilgjengelig fra: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/breyanzi-lisocabtagene-maraleucel>.
3. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med maligne lymfomer. 2021. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/lymfekreft-handlingsprogram>
4. Freedman AS, Friedberg JW, Aster JC. Clinical manifestations, pathologic features, diagnosis and prognosis of follicular lymphoma. UpToDate. Lest 14 Jul 2022. Tilgjengelig fra: www.uptodate.com
5. Cancer Registry of Norway. Cancer in Norway 2021 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Oslo: Cancer Registry of Norway, 2022.
6. Breyanzi preparatomtale. Tilgjengelig fra: [Breyanzi, INN-lisocabtagene maraleucel \(europa.eu\)](https://www.breyanzi.no)
7. Specialist Pharmacy Service. [Lisocabtagene maraleucel](https://www.sps.nhs.uk/medicines/breyanzi). Lest 26.08.2022.
8. NICE National Institute for Health and Care Excellence. Lisocabtagene maraleucel (Liso-cel) for transplant-eligible Relapsed or Refractory Aggressive B-cell Non-Hodgkin Lymphomas [ID3887]. Lest 14 Jul 2022. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta10778>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
16.09.2022	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden
*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no . Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.	

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode: ID2022_121 Lisokabtagen maraleucel (Breyanzi) til behandling av voksne pasienter med diffust storcellet B-celle lymfom (DLCL), høygradig B-celle lymfom (HGBCL), primært mediastinalt storcellet B-cellelymfom (PMBCL) og follikulært lymfom grad 3B (FL3B) som er refraktært eller har residivert innen 12 måneder med førstelinjebehandling og som er kandidater for autolog stamcelletransplantasjon	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	R/R aggressiv B celle lymfom har ikke annen behandling i dag enn HMAS forutsatt sykdom er kjemosensitiv Men ikke alle pasienter i stand å få denne behandlingen (Ca30-40%) av pasienter kan få HMAs derfor er det udekket behov for behandling hos denne pasient populasjon
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	Det er udekket behov for pasienter med R/R aggressiv lymfom behandling ved dagens tilgjengelig behandling –Det er publisert data om sammenligning immunoterapi med CART behandling vs HMAS (ZUMA7,TRANSFORM Studier) viser gunstig response med EFS,PFS og høyere response rate 86% vs 48% ved Transform studien hvor Liso-Cel vs HMAS som er i denne metoden og mindre toxisk reaksjon enn ZUMA 7 studien Hvor brukt Tisg-Cel vs HMAs
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	De aller fleste aggressiv B celle lymfomer blir kurert ved standard men ca 2% kan komme i gruppen R/R gruppen som primær refraktær eller rask residiv etter standard kur total kan være 5-10 pasienter i året
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	Ikke meg bekjent

For metoder som <u>ikke</u> er legemidler (utstyr/prosedyrer)	
---	--

-Er du kjent med om det finnes leverandører av tilsvarende metoder/utstyr?	
--	--

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
Stavanger universitetssjukehus	Avdeling for blod- og kreftsykdommer	Waleed Majeed Overlege

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode: ID2022_121 Lisokabtagen maraleucel (Breyanzi) til behandling av voksne pasienter med diffust storcellet B-celle lymfom (DLCL), høygradig B-celle lymfom (HGBCL), primært mediastinalt storcellet B-cellelymfom (PMBCL) og follikulært lymfom grad 3B (FL3B) som er refraktært eller har residivert innen 12 måneder med førstelinjebehandling og som er kandidater for autolog stamcelletransplantasjon	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	-Etablert behandling er kjemoterapi (VIM, DHAP, IKE, GDP) + Rituximab(dersom > 6 mnd siden gitt) og videre HMAS (høydosebehandling med autolog stamcellestøtte) dersom oppnår remisjon og pas kan gjennomføre HMAS (alder < 70, akseptabel komorbiditet). - komparator bør være behandlingene nevnt over.
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	-Ja, de som har primært refraktær sykdom eller residiverer innen 1 år har svært dårlig prognose. - begge deler er mulig. Man kan evt. begynne med standard residivbehandling, evaluere etter 2 kurer og fortsette med standard dersom god respons og skifte til Breyanzi dersom ikke. Man kan da få problemer med at sykdommen progredierer mye mens man venter på å kunne gi Breyanzi. Alternativt kan man gå for Breyanzi til alle i denne gruppen. Den foreslåtte metoden vil være viktig for de relativt få som er angitt som målgruppe.
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Dersom skal være pas som er aktuell for HMAS, så må de være 70 år el yngre. Ca 10 pr år ?

Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	
--	--

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

Avsender av faglig innspill:

<u>Sykehus</u>	<u>Avdeling</u>	<u>Fagperson (navn og stilling)</u>
Haukeland Universitetsjukehus	Kreftavdelingen	Anne Turid Bjørnevik, overlege

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2022_121

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

[Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med maligne lymfomer](#) (10.12.2021)

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

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

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.3. 2021 NEI ☐

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

Ny indikasjon endrer ikke finansieringsansvaret

Saksnummer 175-22 Oppsummering fra sekretariatet

ID2022_ 122 Sekukinumab (Cosentyx) til behandling av moderat til alvorlig hidradenitis suppurativa hos voksne med utilstrekkelig respons på konvensjonell systemisk behandling (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Indikasjonsutvidelse.
- Metoden har ikke MT i Norge, EU eller USA, er under vurdering hos EMA og FDA.
- Beslutningsforum for nye metoder har tidligere innført virkestoffet til andre indikasjoner (se for eksempel [ID2015 004](#), [ID2015 024](#), [ID2020 011](#))
- Legemiddelform: Subkutan injeksjon.
- Sekukinumab er et humant IgG1/kappa monoklonalt antistoff som bindes selektivt til et signalstoff i kroppen som kalles interleukin-17A (IL-17A).
- Hidradenitis Suppurativa (HS), eller svettekjertelbetennelse, er en kronisk inflammatorisk hudsykdom.
- I Norge har ca. 50 000 personer HS, ca. 13 000 moderat til alvorlig. Det er usikkert hvor mange av disse som vil være aktuelle for metoden.
- Det finnes ikke en kur mot tilstanden. Ved stadig tilbakevendende plager er det aktuelt med biologisk behandling med adalimumab (Humira) ([ID2015 009](#)). Noen pasienter kan også ha effekt av behandling med tretinoin eller andre immundempende medisiner
- Det er identifisert tre fase III-studier der to er estimert avsluttet i august 2022 og en i juni 2023
- Legemiddelverket foreslår en hurtig metodevurdering.

Innspill fra firma (vedlagt)

- Innspill fra Novartis som markedsfører sekukinumab.
- Firma foreslår en forenklet metodevurdering løp A.
- Firma peker på at behandlingsprinsippet er godt kjent fra før og at Legemiddelverket har gjort flere metodevurderinger på andre indikasjoner som er innført.
- Sekukinumab har vært tilgjengelig siden 2015 og er i dag en del av anbudet for TNF/BIO til behandling av plakkpsoriasis (voksne og barn over 6 år), ankyloserende spondylitt, psoriasisartritt og ikke radiografisk aksial spondyloartritt.
- I 2020 var det 1277 pasienter som sto på behandling med sekukinumab i Norge, basert på tall fra Reseptregisteret.
- TNF-a hemmer er det eneste biologiske behandlingsalternativet for pasienter med HS i Norge. Pasientene som ikke kommer i mål med dagens behandling har i praksis ingen biologiske behandlingsalternativer, og det er derfor et udekket medisinsk behov for en andel pasienter.
- I følge firma vil Sekukinumab være et alternativ til pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig effekt av TNF-a hemmer. Antallet pasienter som er aktuelle for behandling med sekukinumab vil derfor være betraktelig lavere enn de som i dag får tilbud om TNF-a hemmer. Fra metodevurderingen til adalimumab i 2015 antok Legemiddelverket at mellom 50-100 nye pasienter i året var aktuelle for behandlingen. Klinikere Novartis har vært i kontakt med

NYE METODER

anslår at rundt 400 HS pasienter står på biologisk behandling i Norge i dag. Det finnes ikke registerdata på antall HS-pasienter som mottar biologisk behandling i en norsk kontekst.

- Firma viser til at resultater fra studiene er presentert og at langtidsdata er planlagt ferdigstilt i 2023. Sekukinumab hver andre uke viste signifikant forbedring i HiSCR sammenliknet med placebo i begge studiene Sikkerhetsprofilen observert i studiene er i samsvar med den kjente sikkerhetsprofilen til sekukinumab på andre indikasjoner.
- Se innspillet for oversikt over øvrige indikasjoner og status.

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:

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

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Påvirker ingen nasjonale faglige retningslinjer/handlingsprogrammer.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret er plassert hos RHF-ene fra 1.4.2015. Ny indikasjon endrer ikke finansieringsansvaret. Andre h-reseptlegemidler er vurdert for samme indikasjon.

Metodevarsel for legemiddel

1. Status og oppsummering

Sekukinumab (Cosentyx) til behandling av moderat til alvorlig hidradenitis suppurativa (HS) hos voksne pasienter med utilstrekkelig respons på konvensjonell systemisk behandling

1.1 Oppsummering*

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

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: L04AC10

Virkestoffnavn:
Sekukinumab

Handelsnavn: Cosentyx

Legemiddelform: Subkutan injeksjon

MT-søker/innehaver:
Novartis Europharma Ltd.
(4)

1.3 Metodetype

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

1.5 Finansieringsansvar

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

1.6 Fagområde

Hudsykdommer

1.7 Bestillingsanbefaling

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

1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

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

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Hidradenitis Suppurativa (HS), også kjent som svettekjertelbetennelse, er en kronisk inflammatorisk hudsykdom med kuler eller byller samt smerte, hevelse, rødhet i armhulen, lysken eller rundt ytre kjønnsorgan. Hudbetennelsen skyldes tilstopping av utførselsganger fra hårsekker i områder på kroppen med svettekjertler som fører til betennelse under huden og økt risiko for infeksjon i kjertlene. Tilstanden kommer svært ofte tilbake om igjen og om igjen over flere år. Med tiden kan det oppstå arr eller ganger/fistler under huden (3).

Årsaken til sykdommen er delvis kjent. Det ser ut til å være en arvelig komponent hos ca. 30 % av tilfellene. Hormonelle faktorer kan også være av betydning, der noen pasienter opplever forverringer i forbindelse med menstruasjon. Tilstanden forekommer oftere, og kan også være mer alvorlig hos dem som røyker eller er overvektige. Hudskader, varme og fuktighet øker også risikoen for slike plager (3).

HS opptrer hyppigst i 20- og 30- årsalderen. Sykdommen rammer ca. 0,4 % av befolkningen og er 4 ganger vanligere hos kvinner enn hos menn. I Norge har ca. 50 000 personer HS i dag og om lag 26 % av dem regnes med å ha moderat og alvorlige plager (3). Dette utgjør ca. 13 000 personer med moderat til alvorlig HS i Norge. Det er usikkert hvor mange av disse som vil være aktuelle for metoden.

Dagens behandling

Det finnes ingen effektiv kur mot tilstanden. Behandlingen kan først og fremst redusere plagene, hyppigheten av perioder med forverring og hindre at sykdommen blir mer alvorlig med dannelse av fistler/ganger og arr i huden.

Mild til moderat HS responderer som regel godt på lokal terapi, orale antibiotika og livsstilsendringer. Moderate og alvorlige tilfeller bør tidlig vurderes av hudlege eller plastisk kirurgi. I enkelte tilfeller kan det være hensiktsmessig å fjerne det syke hudpartiet. Ved stadig tilbakevendende plager er det aktuelt med biologisk behandling med adalimumab. Noen pasienter kan også ha effekt av behandling med tretinoin eller andre immundempende medisiner (3).

Virkningsmekanisme

Sekukinumab er et humant IgG1/kappa monoklonalt antistoff som bindes selektivt til et signalstoff i kroppen som kalles interleukin-17A (IL-17A). IL-17A kan dermed ikke binde seg til IL-17-reseptoren, som er uttrykt på forskjellige celletyper, inkludert overhudsceller. Sekukinumab hemmer på denne måten signalbaner som bidrar ellers til høy aktivitet av immunsystemet, og reduserer dermed sykdomssymptomer. Sekukinumab administreres som subkutan injeksjon (4).

Tidligere godkjent indikasjon

Sekukinumab (Cosentyx) har godkjente indikasjoner for plakkpsoriasis, psoriasisartritt, aksial spondyloartritt og juvenil idiopatisk artritt. Disse beskrives i preparatomtalen (4)

Mulig indikasjon

Extension of indication to include treatment of Hidradenitis Suppurativa (HS) for COSENTYX (1, 2)

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

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

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst én randomisert kontrollert (RCT) klinisk studie.

Populasjon (n = antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter over 18 år med moderat til alvorlig HS N=544	Sekukinumab 300 mg hver 2. eller 4. uke	Placebo (tilsvarende)	Andel pasienter med klinisk respons (HiSCR*) i uke 16	NCT03713632 SUNRISE Fase III	Estimert avsluttet august 2022
Pasienter over 18 år med moderat til alvorlig HS N=544	Sekukinumab 300 mg hver 2 eller 4 uker	Placebo (tilsvarende)	Andel pasienter med HiSCR respons i uke 16	NCT03713619 SUNSHINE Fase III	Estimert avsluttet august 2022
Pasienter over 18 år med HiSCR respons etter 52 uker på behandling i de to studiene over Estimert n= 856	Sekukinumab 300 mg hver 2 eller 4 uker	Placebo (tilsvarende)	Tid til tap av respons (LOR) [tidsramme: 52-104 uker]	NCT04179175 Fase III	Estimert avsluttet juni 2023

* HiSCR er definert som minst 50 % reduksjon i antall abscesser og inflammatoriske knuter (AN) uten økning i antall abscesser og/eller antall drenerende fistler.

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Samme metode er vurdert/bestilt til vurdering for andre indikasjoner: se NyeMetoder ID2015_004 , ID2015_024 , ID2019_120 , og ID2021_116 . - Adalimumab (Humira) er vurdert for samme indikasjon: se NyeMetoder ID2015_009 .
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Det foreligger minst én relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (6,7).
Metodevarsel	- Det foreligger minst ett relevant metodevarsel (5).

4. Referanser

1. European Medicine Agency (EMA). Committee for medicinal products for human use (CHMP), Minutes for the meeting on 20-23 June 2022. EMA/CHMP/624461/2022 [publisert 28.07.2022; lest 22.08.2022]. Tilgjengelig fra: [CHMP minutes for the meeting on 20-23 June 2022](#)
2. Secukinumab: Cosentyx (EU), Cosentyx (US) - Moderate to severe hidradenitis suppurativa in adults with an inadequate response to conventional systemic HS therapy [nettdokument] Specialist Pharmacy Service, NHS. [lest 08. juli 2022]. Tilgjengelig fra: [Secukinumab – Medicines – SPS - Specialist Pharmacy Service – The first stop for professional medicines advice](#)
3. Hidradenitis suppurativa [nettdokument]. Norsk elektronisk legehåndbok (NEL). [sist revidert 2. februar 2022; lest 8. juli 2022]. Tilgjengelig fra: [Hidradenitis suppurativa - NEL – Norsk Elektronisk Legehåndbok \(legehandboka.no\)](#)
4. Preparatomtale for Cosentyx. Det europeiske Legemiddelbyrået, EMA. [sist oppdatert 31.03.2022; lest 08. juli 2022]. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cosentyx-epar-product-information_no.pdf
5. [Secukinumab for hidradenitis suppurativa - NIHR](#), Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; November 2021. Health Technology Briefing NIHRIO ID: 26988.
6. Adalimumab for treating moderate to severe hidradenitis suppurativa. Technology appraisal guidance [TA392] [publisert 22.06.2016]. Tilgjengelig fra: [Overview | Adalimumab for treating moderate to severe hidradenitis suppurativa | Guidance | NICE](#)
7. Ingram, John R., et al. "Interventions for hidradenitis suppurativa." Cochrane Database of Systematic Reviews 10 (2015).

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
16.09.2022	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden
*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no . Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.	

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

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

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

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

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

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

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

1.Hvilken metode gjelder innspillet?	
Metodens ID nummer*:	ID2022_122
Metodens tittel:	Behandling av moderat til alvorlig hidradenitis suppurativa hos voksne med utilstrekkelig respons på konvensjonell systemisk behandling

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

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Navn	Thea Halvorsen
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Novartis
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	Thea.halvorsen@novartis.com

3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)
Novartis mener et forenklet løp er mer hensiktsmessig for sekukinumab til behandling av moderat til alvorlig hidradenitis suppurativa (HS) hos voksne. Behandlingsprinsippet er godt kjent fra før og Legemiddelverket har gjort flere metodevurderinger på andre indikasjoner som er innført i Beslutningsforum. Bakgrunn for innspill: Sekukinumab har vært tilgjengelig siden 2015 og er i dag en del av anbudet for TNF/BIO til behandling av plakkpsoriasis (voksne og barn over 6 år), ankyloserende spondylitt, psoriasisartritt og ikke radiografisk aksial spondyloartritt. I 2020 var det 1277 pasienter som sto på behandling med sekukinumab i Norge, basert på tall fra Reseptregisteret, og spesialistgruppen til LIS TNF/BIO er godt kjent med metoden innenfor andre indikasjoner.

Sekukinumab har tidligere vært metodevurdert for fire av fem indikasjoner, hvorav den femte indikasjonen fikk refusjon på bakgrunn av et prisnotat utarbeidet av Sykehusinnkjøp, divisjon legemidler. Flere av metodevurderingene har vært forenklet, de siste to vurdert i 2020 gjennom et løp A eller prisnotat. Legemiddelverket har i samtlige vurderinger konkludert med at behandling med sekukinumab oppfyller prioriteringskriteriene og kan inngå i LIS-anbud med andre biologiske legemidler. Novartis er usikker på om det er formålstjenelig å gjøre en hurtig metodevurdering (CUA) for sekukinumab til behandling av pasienter med moderat til alvorlig HS. Legemiddelverket har for tiden lange køer på metodevurderinger og saker står fast uten saksbehandler eller konkret tidsplan for ferdigstilling av rapport. Novartis mener et forenklet løp for sekukinumab til behandling av moderat til alvorlig HS er mer hensiktsmessig på bakgrunn av tidligere vurderinger i Nye Metoder, bred klinisk erfaring med legemidlet, foreliggende anbud på TNF/BIO og for å legge til rette for rask tilgang for norske pasienter. Se spørsmål 4 for oversikt over tidligere vurderinger i Nye Metoder.

Udekket medisinsk behov:

Det er per i dag et udekket medisinsk behov for en andel pasienter som ikke har tilstrekkelig effekt av dagens behandling med TNF-a hemmer. HS er en kronisk inflammatorisk hudsykdom som kan oppstå allerede i tenårene, men som oftes diagnostiseres i alderen 20-30 år. Globalt tar det tar i gjennomsnitt 7 år fra symptomdebut til tilstanden diagnostiseres (1, 2). Sykdommen karakteriseres av utbrudd med pussfylte byller, inflammete knuter, fistler og arrvevdannelse som ofte påfører pasienten smerter og vond lukt (3). Lang tid til diagnose, utilstrekkelig effekt av behandling, sammen med sykdommens symptomer og komorbiditeter, påvirker pasientens livskvalitet i stor grad. HS kan ha en betydning for pasientenes evne til å stå i arbeid, og hverdagen er ofte preget av depresjon, angst, sosial stigma, ensomhet og lav selvfølelse (4).

Legemidlets posisjon og antall pasienter:

Sekukinumab vil være et alternativ til pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig effekt av TNF-a hemmer. Antallet pasienter som er aktuelle for behandling med sekukinumab vil derfor være betraktelig lavere enn de som i dag får tilbud om TNF-a hemmer. Fra metodevurderingen til adalimumab i 2015 antok Legemiddelverket at mellom 50-100 nye på pasienter i året var aktuelle for behandlingen (5). Klinikere Novartis har vært i kontakt med anslår at rundt 400 HS pasienter står på biologisk behandling i Norge i dag. Det finnes ikke registerdata på antall HS pasienter som mottar biologisk behandling i en norsk kontekst.

Effekt og sikkerhet:

Tidligere denne måneden ble de første resultatene fra SUNSHINE/SUNRISE (forkortet til SUNNY-studiene) presentert på den europeiske hudkongressen EADV, som ser på sekukinumab til behandling av moderat til alvorlig HS i to placebokontrollerte fase 3-studier. Begge studiene møtte sitt primærendepunkt ved 16 uker. Sekukinumab hver andre uke viste signifikant forbedring i HiSCR sammenliknet med placebo i begge studiene (SUNSHINE: SECQ2W [45.0%] vs placebo [33.7%]; SUNRISE: SECQ2W [42.3%] vs placebo [31.2%]). Sekukinumab hver fjerde uke sammenliknet med placebo møtte studiens primærendepunkt kun i SUNRISE-studien (SUNSHINE: SECQ4W [41.8%] vs placebo [33.7%]; SUNRISE: SECQ4W [46.1%] vs placebo [31.2%]). Det er de største studiene gjort på HS med tilsammen 1084 pasienter fordelt på tre armer i hver studie. Studiene følger pasientene frem til og med uke 52 for å se på langtidseffekten av sekukinumab til behandling av moderat til alvorlig HS. Langtidsdata planlegges å ferdigstilles i 2023. Sikkerhetsprofilen observert i studiene er i samsvar med den kjente sikkerhetsprofilen til sekukinumab på andre indikasjoner. Det er ingen nye sikkerhetssignaler fra SUNNY-studiene. Pasientene vil få tilbud om å gå inn i en såkalt extension studie (NCT04179175) som varer til uke 104.

Det foreligger også mye dokumentasjon på sikkerhetsprofilen til sekukinumab fra en rekke kliniske studier globalt. I tillegg har sekukinumab over fem års sikkerhetsdata fra klinisk praksis som støtter resultatene fra kliniske studier på tvers av indikasjoner.

Novartis foreslår et metodevurderingsløp A for sekukinumab til behandling av moderat til alvorlig HS.

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:

Ja. I 2020 var det 1277 pasienter som sto på behandling med sekukinumab i Norge, basert på tall fra Reseptregisteret.

Fra hvilket tidspunkt har den vært i bruk:

Sekukinumab fikk markedsføringstillatelse 15. januar 2015 og har vært i bruk i Norge siden 16. november 2015 da først for indikasjonen plakkpsoriasis hos voksne.

Hvor er eventuelt metoden i bruk:

Øvrige indikasjoner og status i Nye metoder:

Plakkpsoriasis hos voksne:

Cosentyx er indisert til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne som er aktuelle for systemisk behandling.

[ID2015_004](#): Metodevurdert og besluttet innført 16.11.2015. Inngår legemiddelanbudet 2206b TNF BIO for plakkpsoriasis.

Ankyloserende spodylitt:

Cosentyx er indisert til behandling av aktiv ankyloserende spodylitt hos voksne som har hatt tilstrekkelig respons på konvensjonell behandling

[ID2015_024](#): Metodevurdert og besluttet innført 22.08.2016. Inngår legemiddelanbudet 2206b TNF BIO for ankyloserende spodylitt.

Psoriasisartritt:

Cosentyx alene eller i kombinasjon med metotreksat (MTX) er indisert til behandling av aktiv psoriasisartritt hos voksne pasienter, når respons på tidligere sykdomsmodifiserende antirevmatisk legemiddelbehandling (DMARD) ikke har vært tilstrekkelig.

[ID2015_024](#): Metodevurdert og besluttet innført 26.09.2016. Inngår legemiddelanbudet 2206b TNF BIO for psoriasisartritt.

Ikke-radiografisk aksial spondyloartritt (nr-axSpA):

Cosentyx er indisert til behandling av aktiv Nr Ax Spa med synlige inflammasjonstegn indikert ved forhøyet C-reaktivt protein (CRP) og/eller magnetisk resonans (MR)-funn hos voksne med utilstrekkelig respons på konvensjonell behandling (NSAID).

[ID2019_120](#): Metodevurdert (Løp A) og besluttet innført 21.09.2020. Inngår legemiddelanbudet 2206b TNF BIO for nr-axSpA.

Pediatrisk plakkpsoriasis (fra 6 år):

Cosentyx er indisert til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos barn og ungdom fra 6 år som er aktuelle for systemisk behandling.

[ID2020_011](#): Sykehusinnkjøp utarbeidet et prisnotat og er besluttet innført 14.12.2020. Inngår legemiddelanbudet 2206b TNF BIO for pediatrisk plakkpsoriasis.

Juvenil idiopatisk artritt (JIA) (fra 6 år)

Entesittrelatert artritt (ERA) og juvenil psoriasisartritt (JPsA): Cosentyx, alene eller i kombinasjon med methotrexate (MTX), er indisert til behandling av ERA/JPsA for pasienter 6 år eller eldre som har respondert utilstrekkelig eller ikke kan behandles med konvensjonell behandling.

[ID2021_116](#): Metodevurdering (Løp D) bestilt men ikke enda vurdert. Novartis har sendt inn forslag på forenkling til Legemiddelverket.

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

Beskriv kortfattet:

Population: Behandling av moderat til alvorlig hidradenitis suppurativa (HS) hos voksne med utilstrekkelig respons på konvensjonell systemisk behandling.

I klinisk praksis vil sekukinumab vil være et alternativ for pasientene som ikke kommer i mål med dagens behandling med biologisk legemiddel, TNF-a hemmer.

Intervention: Sekukinumab, et monoklonalt antistoff som hemmer interleukin 17A (IL-17A).

Comparator: Placebo. Sekukinumab vil være et alternativ til pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig effekt av TNF-a hemmer.

Outcome: Hidradenitis Suppurativa Clinical Response Score (HiSCR) og helse relatert livskvalitet Dermatology Life Quality Index (DLQI).

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

Beskriv kortfattet:

Behandlingsveilederen for HS skiver at mild hidradenitis suppurativa skal i hovedsak behandles topiskalt eller kirurgisk, mens mer utbredt sykdom vil ofte kreve systemisk eller sammensatt behandling (3).

TNF-a hemmer er det eneste biologiske behandlingsalternativet for pasienter med HS i Norge. Pasientene som ikke kommer i mål med dagens behandling har i praksis ingen biologiske behandlingsalternativer, og det er derfor et udekket medisinsk behov for en andel pasienter.

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:

HS karakteriseres av utbrudd med pussfylte byller, inflammerte knuter, fistler og arrvevdannelse som ofte påfører pasienten smerter og vond lukt. Lang tid til diagnose, utilstrekkelig effekt av behandling sammen med sykdommens symptomer og komorbiditeter påvirker pasientens livskvalitet i stor grad. Pasientenes hverdag er ofte preget av depresjon, angst, sosial stigma, ensomhet og lav selvfølelse.

Retningslinjer foreslår å vurdere behandlingsrespons for biologisk behandling ut ifra endring i staging (Hurley/iHS4) sammen med forbedring i objektive kliniske parametre som Sartorius score og/eller HiSCR, og pasientrapporterte utfall. Behandlingsveilederen foreslår å bruke Visuell Analog Skala (VAS-skala) fra 0-10 for å måle selvrapportert smerte og Dermatology Life Quality Index (DLQI) (3).

HiSCR er primærendepunktet i SUNNY-studiene som ser på antall inflammatoriske noduli, abscesser og drenerende fistler ved baseline og etter intervensjon. Respons/god effekt av behandling er identifisert ved:

1. Minst 50 % reduksjon i antallet av abscesser og inflammatoriske nodi
2. Ingen økning i antall abscesser (nye abscesser)
3. Ingen økning i antallet drenerende fistler sammenlignet med utgangspunktet

Andre relevante endepunkt fra studien: Smerte-VAS NRS30 (sekundær endepunkt) og DLQI (eksplorativt endepunkt).

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

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

Ikke relevant

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

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

Sekukinumab for indikasjonsutvidelsen behandling av moderat til alvorlig hidradenitis suppurativa hos voksne med utilstrekkelig respons på konvensjonell systemisk behandling er til vurdering hos det europeiske legemiddelkontoret (EMA).

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:

Undertegnede er ansatt i Novartis som er MT-innehaver for sekukinumab.

Referanser:

1. [The prevalence of hidradenitis suppurativa outside the hospital setting: the impact of the undiagnosed - Kearney - 2022 - British Journal of Dermatology - Wiley Online Library](#)
2. [Diagnostic delay in hidradenitis suppurativa is a global problem - Saunte - 2015 - British Journal of Dermatology - Wiley Online Library](#)
3. <https://www.legeforeningen.no/contentassets/352dec04d9e24d948aab5d4154c957b2/veilederhs.pdf>
4. [Hidradenitis suppurativa: a common and burdensome, yet under-recognised, inflammatory skin disease | Postgraduate Medical Journal \(bmj.com\)](#)
5. [Adalimumab - hurtig metodevurdering.pdf \(nyemetoder.no\)](#)

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode: ID2022_122: Tittel <i>Sekukinumab (Cosentyx) til behandling av moderat til alvorlig hidradenitis suppurativa (HS) hos voksne pasienter med utilstrekkelig respons på konvensjonell systemisk behandling</i>	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	Pasientgruppe som kan være aktuell for behandling med tetracyklin, adalimumab og kirurgi. Dette er behandlingar som har tidvis begrensa og interindividuell effekt, men som kan være nyttige for mange. Ein komparator kan vere behandling med adalimumab (sak 15/10778, ID2015_009)
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	Ja, det er behov for fleire behandlingsalternativ for denne pasientgruppa med stort lidelsestrykk og få effektive behandlingar. Tilgjengelege studier på IL-17 hemmere, inkl. sekukinumab, har vist effekt på biologisk naive pasientar og pasientar med behandlingssvikt på adalimumab. Resultat frå større dobbelblinda og kontrollerte fase III studier viser betre effekt av behandlinga enn av placebo. Det er usikkert om behandlinga har betre effekt enn adalimumab. Metoden vil komme i tillegg til anna tilgjengeleg behandling, og vil sannsynlegvis bli tredjelinjebehandling etter hhv tetracyklin og adalimumab. Tredjelinjebehandling i dag inkluderer bl.a. off label bruk av infliximab,

	retionider og behandling med kombinasjon av rifampicin og klindamycin.
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Vi reknar med at vi har rundt 30 stk i Helse Bergen i denne pasientpopulasjonen som brukar adalimumab, tilsvarende kanskje 300 i landet. Ein del av desse kan vere aktuelle å bytte over til sekukinumab om ikkje tilstrekkeleg effekt eller biverknader av adalimumab.
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	Ingen relevante forhold

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

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
Haukeland universitetssjukehus	Hudavdelingen	Hilde Olset, konstituert overlege

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode: ID2022_122 Sekukinumab (Cosentyx) til behandling av moderat til alvorlig hidradenitis suppurativa hos voksne med utilstrekkelig respons på konvensjonell systemisk behandling	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	- Første linje med antibiotika, topikal behandling, noe kirurgi som egner seg mest for avgrensede områder. Dersom disse behandlingene svikter og sykdommen er moderat til alvorlig går man videre til å forsøke adalimumab - Adalimumab
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	- JA. Vi har svært begrensede behandlingsmuligheter for en alvorlig livsbegrensende sykdom med betydelig komorbiditet(hos de alvorligst rammede) og svært lav livskvalitet - Denne behandlingen vil være et alternativ dersom pasienter med moderat til alvorlig sykdom svikter på første linje behandling og evt. på adalimumab. - Den vil få en sentral rolle, da ikke alle pasienter pasienter responderer el har kontraindikasjoner på de eksisterende behandlingene. Dessuten har vi altfor få behandlingsmodaliteter for denne sykdommer som for mange er svært invalidiserende
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Her vil jeg ikke gi et anslag. Man kan evt gjøre statistikk på ICD koden L73.2 Purulent Hidradenitt, og regne med ca. 1/3 av disse vil være egnet for denne behandlingen. Det avhenger også om hvor i LIS anbudet behandlingen havner (før eller etter adalimumab)

Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	Dette er en stor og hittil underbehandlet pasientgruppe med betydelig komorbiditet, redusert livskvalitet hvor det er viktig å behandle tidlig i forløpet med medikamenter som faktisk hjelper for å begrense progresjon av sykdommen. Livsstilsendring er også viktig, og kan være med på å påvirke progresjon og alvorlighet av sykdom, og må alltid gå «hånd i hånd» med annen behandling.
--	---

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

Avsender av faglig innspill:

<u>Sykehus</u>	<u>Avdeling</u>	<u>Fagperson (navn og stilling)</u>
Stavanger Universitetssjukehus	Hudavdelingen	Sonali Rathour Hansen seksjonsoverlege

Innspill til Nye metoder

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

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

ID2022_122 Sekukinumab ved hidradenitis suppurativa	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	Etablert medisinsk behandling av denne pasientgruppen er tetracykliner og TNF-hemmer (adalimumab). Ca 50% har ikke effekt av adalimumab. Kirurgi er også viktig behandlingsmodalitet og utføres ofte i parallell med medisinsk behandling. Komparator i eventuell metodevurdering bør være adalimumab
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	Det er eit svært stort behov for nye behandlingsmetoder for denne pasientgruppen. Det er nok den hudtilstanden vi per no har størst utfordringer med å gi eit godt behandlingstilbud Dette legemiddelet vil nok først og fremst vere aktuelt for dei som har alvorleg sjukdom og ikkje har effekt/har kontraindikasjoner/utvikler bivirkninger med TNF-hemmer.
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Vanskeleg å gi eksakt anslag, men vil da kanskje vere 50% av populasjonen som får tilbud om adalimumab. I metodevurdering for adalimumab var dette anslått til 50-100 pasienter per år. Mulig dette er noko underestimert og en bør i så fall innhente tall for foreskrivning av adalimumab for HS siste åra. Ut fra tilgjengelige data på secukinumab vil det så kun vere ein liten andel av desse som har effekt av secukinumab, slik at antallet som blir stående på legemiddelet over tid er mindre (og dermed mindre kostnader)

Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	Secukinumab er allerede i anbudet for psoriasis og er da det dyreste alternativet i klassen for IL-17-hemmere. Det pågår allerede noe off-label behandling i HSØ med IL-17 hos alvorlig rammede pasienter, men en har da gått for de billigere alterantivene i samme klasse (brodalumab og ixekixumab)
--	--

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

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
Oslo universitetssykehus, OUS	Hudavdelingen	Olav Sundnes Overlege og førsteamanensis

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2022_122

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:

E-post:

Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.4.2015 NEI ☐

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

Ny indikasjon endrer ikke finansieringsansvaret. Andre h-reseptlegemidler er vurdert for samme indikasjon

Saksnummer 176-22 Oppsummering fra sekretariatet

ID2022_123 Trastuzumabderukstekan (Enhertu) til behandling av pasienter med inoperabel eller metastatisk HER2-lav (IHC 1+ eller IHC2+/ISH-) brystkreft som tidligere har mottatt systemisk behandling i metastatisk setting eller fått tilbakefall under eller innen seks måneder etter behandling med adjuvant kjemoterapi (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Indikasjonsutvidelse.
- Metoden har MT i USA, og er under vurdering hos EMA.
- Beslutningsforum for nye metoder har tidligere besluttet ikke å innføre virkestoffet ([ID2021_006](#)), det er også under metodevurdering for andre indikasjoner.
- Legemiddelform: Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, hetteglass.
- Trastuzumabderukstekan er et HER2-rettet antistoff-legemiddelkonjugat.
- Brystkreft kan kategoriseres i forskjellige subtyper basert på uttrykk av hormonreseptorer (HR) og human epidermal vekstfaktor reseptor 2 (HER2). Disse er predikerende for prognose og styrer valg av behandling.
- Ca. 50 % av alle primære brystkreftsvulster uttrykker lave nivåer av HER2 (definert som IHC 1+ eller 2+ uten HER2 genamplifikasjon målt ved ISH). I en studie viste 35 % av metastatiske brystkreftsvulster uttrykk av lave HER2-nivåer. Det er usikkert hvor mange norske pasienter som vil være aktuelle for metoden.
- Det er identifisert en studie som er estimert avsluttet i januar 2023, resultater foreligger.
- Legemiddelverket foreslår en hurtig metodevurdering.
- Kan være egnet for FINOSE.

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:

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

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Kan påvirke Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft (23.03.2022). Helsedirektoratet ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret er plassert hos RHF-ene fra 1.5.2017. Ny indikasjon endrer ikke finansieringsansvar.

Metodevarsel for legemiddel

1. Status og oppsummering

Trastuzumabderukstekan (Enhertu) til behandling av pasienter med inoperabel eller metastatisk HER2-lav (IHC 1+ eller IHC2+/ISH-) brystkreft som tidligere har mottatt systemisk behandling i metastatisk setting eller fått tilbakefall under eller innen seks måneder etter behandling med adjuvant kjemoterapi

1.1 Oppsummering*

Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden har MT i USA, og er under vurdering hos Det europeiske legemiddelkontoret (EMA) (1, 2).

1.2 Kort om metoden	1.3 Metodetype	1.5 Finansieringsansvar	1.6 Fagområde
ATC-kode: L01FD04 Virkestoffnavn: trastuzumabderukstekan Handelsnavn: Enhertu Legemiddelform: Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, hetteglass MT-søker/innehaver: Daiichi/Sankyo Europe GmbH (1)	☒ Legemiddel ☐ Annet 1.4 Tag (merknad) ☐ Vaksine ☐ Avansert terapi (gen-/celleterapi) ☐ Medisinsk stråling ☒ Krever tilhørende diagnostikk eller medisinsk utstyr ☐ Annet:	☒ Spesialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd: blåresept ☐ Kommune ☐ Annet:	Kreftsykdommer; Brystkreft
1.7 Bestillingsanbefaling	1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering		
Metodevurderinger ☐ Fullstendig metodevurdering ☒ Hurtig metodevurdering (CUA) ☐ Forenklet vurdering ☐ Avvente bestilling ☐ Ingen metodevurdering ☒ Kan være egnet for FINOSE Kommentar:	☒ Klinisk effekt relativ til komparator ☒ Sikkerhet relativ til komparator ☒ Kostnader / Ressursbruk ☒ Kostnadseffektivitet ☐ Juridiske konsekvenser ☐ Etske vurderinger ☐ Organisatoriske konsekvenser ☐ Annet		

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

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Brystkreft er den hyppigste kreftformen hos kvinner i Norge, hvor den utgjør 20 % av tilfellene. Det ble diagnostisert 3 991 nye tilfeller av brystkreft blant kvinner i Norge i 2021, og 32 hos menn. Rundt 600 pasienter døde av brystkreft i Norge i 2021. Median alder ved diagnose er 62 år. Forekomsten av brystkreft er økende, men samtidig overlever stadig flere av de som rammes, blant annet på grunn av mammografiscreening og bedre behandlingsmuligheter (3). Når kreftsvulsten er spesielt stor, har vokst seg inn omkringliggende vev, eller har spredd seg til andre steder i kroppen, pleier man å si at kreften er inoperabel eller metastatisk. Kun en liten andel har spredning til andre organer ved diagnose, og det vanligste er at metastaser oppstår utover i sykdomsforløpet. Det finnes ingen kurativ behandling ved metastatisk brystkreft, og prognosen er dårlig for disse pasientene.

Brystkreft kan kategoriseres i forskjellige subtyper basert på uttrykk av hormonreseptorer (HR) og human epidermal vekstfaktor reseptor 2 (HER2). Disse er predikerende for prognose og styrer valg av behandling. HER2-status skal undersøkes ved primær (invasiv) brystkreft og ved metastatiske lesjoner. Ca. 50 % av alle primære brystkreftsvulster uttrykker lave nivåer av HER2 (definert som IHC 1+ eller 2+ uten HER2 genamplifikasjon målt ved ISH). I en studie viste 35 % av metastatiske brystkreftsvulster uttrykk av lave HER2-nivåer (4). Det er usikkert hvor mange norske pasienter som vil være aktuelle for metoden.

Dagens behandling

Det foreligger nasjonale behandlingsretningslinjer for brystkreft, oppdatert i 2022 (5). Avansert (metastaserende) brystkreft behandles individuelt. Målet med systemisk behandling av metastatisk/avansert brystkreftsykdom er å hindre sykdomsprogresjon og å lindre symptomer med så liten toksisitet som mulig samt om mulig å forlenge overlevelsen. Behandlingsforløpet for den enkelte pasient avhenger av effekt av den enkelte behandling, toksisitet og almenntilstand. I dag klassifiseres HER2-lav brystkreft som HER2-negativ, og behandles som det. For pasienter med endokrint følsom sykdom, innebærer det cytostatikabehandling etter at endokrine regimer ikke lenger har effekt. Antrasyklinholdig og taksanholdig kjemoterapi er aktuelle alternativer som cytostatisk behandling av metastatisk/avansert brystkreft. Faktorer som reseptoruttrykk, BRCA-status og respons på adjuvant behandling er relevante for behandlingsvalg. PD-1-hemmere, PARP-hemmere, eribulin, vinorelbin og capecitabin er andre legemidler som benyttes i behandlingen.

Virkningsmekanisme

Trastuzumabderukstekan er et HER2-rettet antistoff-legemiddelkonjugat. Trastuzumab er et humanisert anti-HER2 IgG1. Derukstekan (DXd) er en topoisomerase I-hemmer som er festet til trastuzumab ved hjelp av en spaltbar kobling. Etter binding til HER2 på tumorceller gjennomgår trastuzumabderukstekan intracellulær spalting av koblingen, utført av lysosomale enzymer. Ved frigjøring trenger DXd gjennom cellmembranen og forårsaker DNA-skade og apoptotisk celledød. Antistoffkomponenten (trastuzumab) kan forårsake antistoff-avhengig celledød (ADCC) og hindre fosfatidylinositol 3-kinase (PI3-K)-mediert signallering (6).

Tidligere godkjent indikasjon

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

Mulig indikasjon

Enhertu er indisert til behandling av pasienter med inoperabel eller metastatisk HER2-lav (IHC 1+ eller IHC2+/ISH-) brystkreft som tidligere har mottatt systemisk behandling i metastatisk setting eller fått tilbakefall under eller innen seks måneder etter behandling med adjuvant kjemoterapi. Pasienter med hormonreseptor-positiv (HR+) brystkreft må i tillegg ha mottatt eller ikke være aktuelle for endokrin behandling (1)

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

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

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

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

Populasjon (n = antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter med metastatisk brystkreft som uttrykker lave nivåer av HER2 og som tidligere har mottatt en eller to tidligere behandlinger med kjemoterapi N = 557	Trastuzumab-deruxstekan i.v. 5,4 mg/kg hver 3. uke til progresjon eller uakseptabel toksisitet n = 373	Utprøvers valg av kjemoterapi: eribulin, capecitabin, nab-paklitaksel, gemcitabin eller paklitaksel n = 184	<u>Primære</u> Progresjonsfri overlevelse (PFS) i HR+ kohort (uavhengig vurdert) <u>Sekundære</u> PFS i hele populasjonen (uavhengig vurdert) Totaloverlevelse (OS) i HR+ kohort OS i hele populasjonen	NCT03734029 DESTINY-Breast04	Estimeres avsluttet januar 2023. Resultater foreligger.

3.2 Metodevurderinger og –varsel, nasjonalt og internasjonalt

Metodevurdering	- Samme metode er vurdert eller bestilt til vurdering for andre indikasjoner: se NyeMetoder ID2021_006 (metastatisk HER2-positiv brystkreft i tredje linje eller senere), ID2022_041 (metastatisk HER2-positiv brystkreft i andre linje eller senere), ID2022_007 (metastatisk HER2-positiv adenokarsinom i mage/gastroøsofagal overgang i andre linje)
Metodevarsel	- Det foreligger minst ett relevant metodevarsel (7).

4. Referanser

- Committee for medicinal products for human use (CHMP) Draft agenda for the meeting on 20-23 June 2022. EMA/CHMP/298604/2022. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-20-23-june-2022-meeting_en.pdf
- Enhertu FDA Approval history. Tilgjengelig fra: <https://www.drugs.com/history/enhertu.html>
- Cancer Registry of Norway. Cancer in Norway 2021 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Oslo: Cancer Registry of Norway, 2022.
- Gampenrieder et al. Landscape of HER2-low metastatic breast cancer (MBC): results from the Austrian AGMT_MBC-Registry. Breast Cancer Res 2021; 23:112
- Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft - Nasjonal faglig retningslinje. [Sist oppdatert mars 2022]. Hentet fra: [Brystkreft – handlingsprogram - Helsedirektoratet](#)
- Preparatomtale Enhertu. Statens Legemiddelverk. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/productinformation/enhertu-epar-product-information_no.pdf
- NIHR| Innovation Observatory. Trastuzumab deruxstekan for unresectable or metastatic HER2-low (HR+/-) breast cancer – after chemotherapy. Tilgjengelig fra: <https://www.io.nihr.ac.uk/techbriefings/trastuzumab-deruxstekan-for-unresectable-or-metastatic-her2-low-hr-breast-cancer-after-chemotherapy/>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
16.09.2022	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden
*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no . Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.	

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode: <i>ID2022_123 Trastuzumabderukstekan (Enhertu) til behandling av pasienter med inoperabel eller metastatisk HER2-lav (IHC 1+ eller IHC2+/ISH-) brystkreft som tidligere har mottatt systemisk behandling i metastatisk setting eller fått tilbakefall under eller innen seks måneder etter behandling med adjuvant kjemoterapi</i>	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	I dag er HER2 lav klassifisert som HER2 negativ og behandling følger behandlingsprinsipp som ved enten hormon positiv brystkreft eller trippel negativ brystkreft. Se behandlingsskjema nbcg.no. For hormonpositive brystkreft pasienter med spredning vil de fleste ha mottatt to linjer med hormonblokkerende behandling før oppstart kjemoterapi. Taxotere eller ukentlig paklitaxel, epirubicin eller capecitabine kan være et alternativ å sammenlikne med. For pasienter med trippel negativ brystkreft er dagens standardbehandling kun cellegift, men med tillegg av immunterapi i 1. linje. Cellegiftbehandlingen er forbundet med mye bivirkninger.
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	Den kliniske studien som er bakgrunn for metodevurderingen viser bedre progresjonsfri overlevelse (PFS) er det for pasientgruppen et klart klinisk behov. Behandlingen med trastuzumabderukstekan vil være en viktig forbedring m.t.p. forbedret PFS, utover dagens behandling.

	Også med tanke på en gunstigere bivirkningsprofil for pasientgruppen, enn hva som forventes med standard cellegiftbehandling.
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Estimater angir «HER2 low» vil utgjøre ca. 55% av pasienter med brystkreft.
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	HER2 rettet behandling vil være et gunstig behandlingsalternativ sammenliknet med kjemoterapi med tanke på forbedret progresjonsfri overlevelse og fordi man kan utsette oppstart kjemoterapi som forringer livskvalitet.

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

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
Helse Bergen	Kreftavdelingen	Martin Pilskog, ass.avd. overlege

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2022_123

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

[Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft](#) (23.03.2022)

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

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

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.5.2017.....(dato)..... NEI ☐

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

Ny indikasjon endrer ikke finansieringsansvar

Saksnummer 177-22 Oppsummering fra sekretariatet

ID2022_124 Pegunigalsidase alfa til behandling av Fabrys sykdom (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Metoden har ikke MT i Norge, EU eller USA, er under vurdering hos EMA og FDA. Metoden er tilkjent orphan drug designation.
- Legemiddelform: infusjonsvæske.
- Pegunigalsidase alfa er en enzymerstatningsterapi, og er et rekombinant humant glykoprotein som erstatter enzymet α -galaktosidase A, og bryter ned Cb3 og forhindrer organskade.
- Fabrys sykdom er en sjelden, kronisk og arvelig X-bundet lysosomal lagringssykdom forårsaket av en mutasjon i GLA-genet på X-kromosomet. Dette medfører mangel på enzymet α -galaktosidase A (α -Gal A) som bryter ned et glykolipid som kalles Gb3. Opphopning av Gb3 i ulike vev kan føre til organskade.
- Fabrys sykdom kan behandles med såkalt enzymerstatningsterapi i form av intravenøs infusjon av α -Gal A, vanligvis annenhver uke. Aktuelle preparater er agalsidase alfa, agalsidase beta og migalastat. Personer med Fabrys sykdom har en varig enzymmangel, og behandlingen kan derfor bli livslang.
- Det er identifisert tre fase III-studier, en som er estimert avsluttet i mai 2022, og to som er avsluttet (resultater foreligger fra minst en).
- Legemiddelverket foreslår en forenklet metodevurdering.

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:

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

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Påvirker ingen nasjonale faglige retningslinjer/handlingsprogrammer.

Finansieringsdivisjonen: Nytt virkestoff mot sjelden sykdom, finansieringsansvar hos RHF-ene

Metodevarsel for legemiddel

1. Status og oppsummering

Pegunigalsidase alfa til behandling av Fabrys sykdom

1.1 Oppsummering*

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

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: A16AB20

Virkestoffnavn:
pegunigalsidase alfa

Handelsnavn:

Legemiddelform:
infusjonsvæske

MT-søker/innehaver:
Chiesi Farmaceutici S.p.A.
(2)

1.3 Metodetype

- ☒ Legemiddel
☐ Annet

1.4 Tag (merkna)

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

1.5 Finansieringsansvar

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

1.6 Fagområde

Sykdommer i nyrer, urinveier og kjønnsorganer

1.7 Bestillingsanbefaling

Metodevurderinger

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

Kommentar: -

1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Fabrys sykdom er en sjelden, kronisk og arvelig X-bundet lysosomal lagringssykdom forårsaket av en mutasjon i GLA-genet på X-kromosomet, locus Xq22. Dette medfører mangel på enzymet α -galaktosidase A (α -Gal A) som bryter ned et glykolipid som kalles Gb3. Opphopning av Gb3 i ulike vev kan føre til organskade. (3, 4)

Det er stor variasjon i debutalder, symptomer og forløp. Sykdommen rammer begge kjønn, men menn rammes ofte hardest. Smerter er et typisk tegn ved Fabrys sykdom og vil ofte opptre allerede i barneårene. Smertene kan variere fra milde "stikninger" i hender og føtter, akroparestesier, til intense smerter, såkalte Fabry-kriser, som fører til sykehusinnleggelse. Om lag halvparten av de som har Fabrys sykdom får symptomer fra mage-tarmkanalen, som diaré, krampelignende magesmerter og i noen tilfeller forstoppelse, kvalme og oppkast. Mange med Fabrys sykdom har nedsatt svetteevne. Det gir nedsatt toleranse for varme og fører til tilbakevendende feber og smerter.

Lipidavleiringene i ulike organer kan føre til celledskade, og etter hvert sykdom i nyrer, hjerte eller hjerne. (4, 5)

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

Nøyaktig forekomst er ikke kjent. Per i dag er det litt over 100 personer med diagnosen i Norge (5).	
Dagens behandling Fabrys sykdom kan behandles med såkalt enzymerstatningsterapi i form av intravenøs infusjon av α -Gal A, vanligvis annenhver uke. Behandlingen har effekt både på symptomer, og kan forhindre livstruende komplikasjoner dersom tidlig oppstart. Aktuelle preparater er agalsidase alfa, agalsidase beta og migalastat. Personer med Fabrys sykdom har en varig enzymmangel, og behandlingen kan derfor bli livslang. (4)	
Virkningsmekanisme	Pegunigalsidase alfa er en enzymerstatningsterapi, og er et rekombinant humant glykoprotein som erstatter enzymet α -galaktosidase A, og bryter ned Cb3 og forhindrer organskade (3)
Tidligere godkjent indikasjon	Ingen
Mulig indikasjon	Behandling av Fabrys sykdom (2)
Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics	☐ Metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis) ☐ Metoden vil ikke medføre bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis) ☐ Det er på nåværende tidspunkt uavklart om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode ☒ Det er ikke vurdert om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Populasjon (n = antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter (18-60 år) med Fabrys sykdom og redusert nyrefunksjon som har blitt behandlet med agalsidase beta N = 78	Pegunigalsidase alfa 1 mg/kg administrert som intravenøs infusjon annenhver uke	Agalsidase beta 1 mg/kg administrert som intravenøs infusjon annenhver uke	Endring i eGFR	NCT02795676 BALANCE fase III	Pågående, estimert avsluttet mai 2022
Pasienter (18-60 år) med Fabrys sykdom som har blitt behandlet med agalsidase alfa i minst 2 år N = 22	Pegunigalsidase alfa 1 mg/kg kroppsvekt administrert som intravenøs infusjon annenhver uke	Ingen	Antall pasienter med behandlingsrelaterte bivirkninger	NCT03018730 BRIDGE Fase III	Avsluttet, resultater foreligger
Pasienter (18-60 år) med Fabrys sykdom som har blitt behandlet med enzymerstatning i minst 3 år N = 30	Pegunigalsidase alfa 2 mg/kg administrert som intravenøs infusjon hver 4. uke	Ingen	Andel pasienter med behandlingsrelaterte bivirkninger	NCT03180840 BRIGHT Fase III	Avsluttet

3.2 Metodevurderinger og –varsel, nasjonalt og internasjonalt

Metodevurdering	- Ingen relevante identifisert
Metodevarsel	- Det foreligger minst ett relevant metodevarsel (1, 6, 7)

4. Referanser

1. Specialist Pharmacy Service. Pegunigalsidase alfa. [Publisert 11.12.2017, lest 10.08.2022] Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/pegunigalsidase-alfa/#:~:text=Pegunigalsidase%20alfa>
2. European Medicines Agency. Committee for medicinal products for human use (CHMP); Minutes for the meeting on 21-24 February 2022. [Publisert 03.05.2022, lest 10.08.2022] Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-chmp-meeting-21-24-february-2022_en.pdf
3. European Medicines Agency. EU/3/17/1953: Orphan designation for the treatment of Fabry disease [Lest 10.08.2022] Tilgjengelig fra: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3171953>
4. NEL Nevrologi, Norsk helseinformatikk AS. Fabrys sykdom. [Oppdatert 01.11.2021, lest 10.08.2022] Tilgjengelig fra: <https://nevrologi.legehandboka.no/handboken/sykdommer/alle-sykdommer/alfabetisk-oversikt/fabrys-sykdom/>
5. Senter for sjeldne diagnoser, Oslo Universitetssykehus. Fabry sykdom [Oppdatert 25.03.2022, lest 10.08.2022] Hentet fra: <https://sjeldnediagnoser.no/?k=sjeldnediagnoser/Fabry%20sykdom&aid=8642>.
6. Statens legemiddelverk. Migalastat til behandling av pasienter med Fabrys sykdom [Oppdatert 01.04.2016; lest 10.08.2022] Tilgjengelig fra: <https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevarsling/M/Migalastat%20til%20behandling%20av%20pasienter%20med%20Fabry%20sykdom.pdf>
7. NIHR. Pegunigalsidase alfa for Fabry disease – firstline [Lest 10.08.2022] Tilgjengelig fra: <https://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/2022/01/12815-Pegunigalsidase-Alfa-for-Fabry-Disease-V1.0-NOV2020-NON-CONF.pdf>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
16.09.2022	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

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

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode: ID2022_124 Pegunigalsidase alfa til behandling av Fabrys sykdom	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	Pasienter med oppfølging ved Fabry poliklinikken ved nyreseksjonen, HUS, har deltatt i utprøving av Pegunigalsidase alfa ved Forskningspost for Barn. BRIGHT studien Viser at Pegunigalsidase 2 mg/kg hver 4. uke hos pasienter tidligere behandlet med lisensiert ERT er trygt, eGFR og LysoGb3 er stabile under behandlingsperioden. BRIDGE studien (kvinner og menn)

	Preliminære data fra 2018 (10.1016/j.ymgme.2018.12.232) viser reduksjon i tap av eGFR etter 6 mnd med Pegunidase alfa sammenlignet med agalsidase alfa (Replagal). I subgruppeanalyse av kvinner (n=7) øker venstre ventrikkelmasse fra 66,9 g/m² ved baseline til 74,1 g/m² etter 12 mnd på Pegunigalsidase alfa (Abstract, Hughes et al, NDT 2021). BALANCE studien Sammenligner Pegunigalsidase alfa med agalsidase beta (Fabrazyme) med tanke på nyrefunksjon. Resultat foreligger ikke ennå. Andre studier En fase 1-2 studie (https://doi.org/10.1002/jimd.12080) som inkluderte ERT naive pasienter, eller pasienten uten ERT i minst 6 mnd før inklusjon viste ikke endring i venstre ventrikkelmasse i løpet av 12 mnd. Lenders et al (https://doi.org/10.1016/j.omtm.2022.07.009) viste at nøytraliserende antistoff mot etablert ERT har en lavere affinitet for Pegunigalsidase alfa. Kryssreaktivitet er påvist, men i mindre grad mot Pegunigalsidase alfa. Forfatterne konkluderer med at Pegunigalsidase alfa kan være et godt behandlingsalternativ hos pasienter med høyt titer av nøytraliserende antistoff, men nye metoder for å måle antistoffdannelse mot Pegunigalsidase alfa må utvikles. • Pegunigalsidase alfa er i studier vist å være trygt • Det foreligger foreløpig data som viser non-inferiority sammenlignet med etablert ERT • Data vedrørende nøytraliserende antistoff antyder at Pegunigalsidase alfa kan være et behandlingsalternativ hos pasienter med høyt titer av nøytraliserende antistoff mot ERT • Mer data og langtidsstudier er nødvendig for å vise om det er effekt på harde endepunkt som Fabry kardiomyopati, nefropati og hjerneslag. • Nyrebiopsi er utført i minst en studieprotokoll, og viser at Gb3 fjernes vurdert ved BLISS. Effekt på inklusjoner i podocytter er så langt ikke publisert.
--	--

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

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
Haukeland universitetssjukehus	Medisinsk klinikk Seksjons for nyresjukdommar	Rannveig Skrunes overlege

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode: ID2022_124 Pegunigalsidase alfa ved Fabrys sykdom	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	ERT med enten Fabrazyme eller Replagal. Ved enkelte mutasjoner brukes Migalastat Komparator til ny behandling bør være etablert ERT
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	Dette vil være et alternativ til etablert ERT behandling. Metoden kan være egnet hos enkelte pasienter som trenger forlenget virketid mellom ERT-infusjonene, og kanskje færre gjennombrudds-symptomer
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Aktuell gruppe er alle pasienter med Fabry i Norge som har indikasjon for ERT-behandling. Ved OUS behandles for tiden 30 pasienter med ERT og 3 med migalastat
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	Nei
For metoder som <u>ikke</u> er legemidler (utstyr/prosedyrer) -Er du kjent med om det finnes leverandører av tilsvarende metoder/utstyr?	n.a.

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
OUS Rikshospitalet	Avd. for transplantasjons-medisin, nyreseksjonen	Trond Geir Jenssen Overlege

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2022_124

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:

E-post:

Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☐, siden.....(dato)..... NEI ☐

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

Nytt virkestoff mot sjelden sykdom, finansieringsansvar hos RHF-ene

Saksnummer 178-22 Oppsummering fra sekretariatet

ID2022_125 Daprodustat til behandling voksne med anemi som er assosiert med kronisk nyresykdom (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Nytt virkestoff.
- Metoden har ikke MT i Norge, EU eller USA, er under vurdering hos EMA og FDA.
- Legemiddelform: tablett, filmdrasjert.
- Daprodustat tilhører legemiddelgruppen hypoksiinduserbar faktor, prolylhydroksylase-hemmer (HIF-PHI).
- Anemi vil si at tallet på antall røde blodceller er lavere enn normalt, og er en viktig følgesykdom til kronisk nyresvikt (CKD).
- I Norge er det ca. 11 % av befolkningen som har kronisk nyresykdom. Det er usikkert hvor mange pasienter i Norge som har anemi assosiert med CKD.
- Det er identifisert fem fase III-studier som er avsluttet, resultater er publisert.
- Legemiddelverket foreslår en forenklet metodevurdering.

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:

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

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Det finnes ingen retningslinje for kronisk nyresykdom, men en anbefaling om nyresykdom i retningslinjen for diabetes.

Finansieringsdivisjonen: Nytt virkestoff, finansieringsansvar plasseres hos RHF-ene hvor alternativ behandling allerede er plassert.

Metodevarsel for legemiddel

1. Status og oppsummering

Daprodustat til behandling voksne med anemi som er assosiert med kronisk nyresykdom (CKD)

1.1 Oppsummering*

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

1.2 Kort om metoden	1.3 Metodetype	1.5 Finansieringsansvar	1.6 Fagområde
ATC-kode: B03XA07 Virkestoffnavn: daprodustat Handelsnavn: - Legemiddelform: tablett, filmdrasjert MT-søker/innehaver: GlaxoSmithKline (1)	☒ Legemiddel ☐ Annet 1.4 Tag (merknad) ☐ Vaksine ☐ Avansert terapi (gen-/celleterapi) ☐ Medisinsk stråling ☐ Krever tilhørende diagnostikk eller medisinsk utstyr ☐ Annet:	☒ Spesialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd: blåresept ☐ Kommune ☐ Annet:	Blod og bloddannende organer
1.7 Bestillingsanbefaling	1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering		
Metodevurderinger ☐ Fullstendig metodevurdering ☐ Hurtig metodevurdering (CUA) ☒ Forenklet vurdering ☐ Avvente bestilling ☐ Ingen metodevurdering ☐ Kan være egnet for FINOSE Kommentar:	☒ Klinisk effekt relativ til komparator ☒ Sikkerhet relativ til komparator ☒ Kostnader / Ressursbruk ☐ Kostnadseffektivitet ☐ Juridiske konsekvenser ☐ Etske vurderinger ☐ Organisatoriske konsekvenser ☐ Annet		

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](#).

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Anemi vil si at tallet på antall røde blodceller er lavere enn normalt, og er en viktig følgesykdom til kronisk nyresvikt (CKD). Hormonet erythropoietin blir dannet i nyrene som en respons på lavt oksygennivå i vevet og stimulerer beinmargen til å produsere røde blodceller. Kronisk nyresvikt gir en langsom nedgang i nyrefunksjon og nyreskaden kan føre til redusert produksjon av erythropoietin slik at en utvikler anemi. Jernmangel kan også være en medvirkende faktor (2). CKD blir delt inn i fem stadier etter økende alvorlighetsgrad. I Norge er det ca. 11 % av befolkningen som har kronisk nyresykdom (3). Det er usikkert hvor mange pasienter i Norge som har anemi assosiert med CKD, men en amerikansk studie fant dobbelt så høy forekomst av anemi hos pasienter med CKD som i den generelle befolkningen (15,4 vs 7,6 %). Forekomsten er økende med stigende alvorlighetsgrad av nyresvikt; 8 % hos personer med CKD grad 1 til mellom 50 – 87 % ved grad 5 (4).

Dagens behandling

Retningslinjer fra Helsedirektoratet (for nyresykdom ved diabetes) beskriver at dersom andre årsaker til anemi er utelukket bør erythropoietin-behandling (epo-behandling) startes før Hb (hemoglobin) er lavere enn 10 g/dl (5). Anbefalt Hb-nivå er 10-12 g/dl. Metoksypolyetylenglykol-epoetin beta, darbepoetin alfa og epoetin zeta er alternative legemidler (6).

Virkningsmekanisme

Daprodustat tilhører legemiddelgruppen hypoksiinduserbar faktor, prolylhydroksylase-hemmer (HIF-PHI). Legemidlet virker ved å hindre nedbryting og øke aktiviteten av hypoksi-induserbarfaktor (HIF). Dette fører til erythropoietinproduksjon som videre stimulerer produksjonen av røde blodceller og Hb, samtidig som det kan føre til bedre jernopptak.

Tidligere godkjent indikasjon

-

Mulig indikasjon

Daprodustat til behandling av anemi hos voksne pasienter med kronisk nyresvikt (på dialyse og ikke dialyse) (1).

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

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

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Populasjon (n = antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter (≥ 18 år) med anemi som planlegger start på dialyse eller nylig har startet med dialyse (N = 312)	Daprodustat tabletter	Darbepoetin alfa i.v/s.c	Gjennomsnittlig endring i Hb fra baseline til uke 28 - 52.	NCT03029208 ASCEND-ID Fase III	Avsluttet. Resultater er publisert.
Voksne pasienter (≥ 18 år) med anemi, som har brukt EPO/analog og som er på hemodialyse (N = 407)	Daprodustat tabletter + placebo i.v	Epoetin alfa i.v + placebo tabletter	Gjennomsnittlig endring i Hb fra baseline til uke 28 - 52.	NCT03400033 ASCEND-TD Fase III	Avsluttet. Resultater er publisert.
Voksne pasienter (≥ 18 år) med CKD og anemi, og som ikke er dialyseavhengig (N=614)	Daprodustat tabletter	Placebo tabletter	Gjennomsnittlig endring i Hb fra baseline til uke 24 - 28.	NCT03409107 ASCEND-NHQ Fase III	Avsluttet. Resultater er publisert.
Voksne pasienter (≥ 18 år) med CKD og anemi, og som ikke er dialyseavhengig (både ESA-brukere og ikke ESA-brukere) (N=3872)	Daprodustat tabletter	Darbepoetin alfa s.c	Kardiovaskulære hendelser (MACE), gjennomsnittlig endring i Hb fra baseline til uke 28 - 52.	NCT02876835 ASCEND-ND Fase III	Avsluttet. Resultater er publisert.
Voksne pasienter (≥ 18 år), brukt ESA og dialyseavhengig (N=2964)	Daprodustat tabletter	Darbepoetin alfa s.c eller epoetin alfa i.v	MACE, gjennomsnittlig endring i Hb fra baseline til uke 28 - 52.	NCT02879305 ASCEND-D Fase III	Avsluttet. Resultater er publisert.

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt	- Andre metoder er bestilt til vurdering for samme indikasjon: se NyeMetoder ID2020_107 (Evrenzo) og ID2022_069 (Vadadustat) .
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Det foreligger minst én relevant internasjonal metodevurdering (8).
Metodevarsel	- Det foreligger minst et relevant metodevarsel (7).

4. Referanser

1. Specialist Pharmacy Service. Daprodustat 2016 [updated 2022. Available from: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/daprodustat/>.
2. Helseinformatikk N. Anemi ved kronisk sykdom 2020 [updated 09.06.2020. Available from: <https://nhi.no/sykdommer/blod/anemi/anemi-ved-kronisk-sykdom/>.
3. Pike E. HV, Ringerike T., Wisløff T., Desser A., Harboe I., Klemp M. . Effekt og kostnadseffektivitet av ulike dialysemetoder hos pasienter med alvorlig nyresvikt i Norge 2013 [Available from: <https://www.fhi.no/publ/2013/effekt-og-kostnadseffektivitet-av-ulike-dialysemetoder-hos-pasienter-med-al/>.
4. Stauffer ME, Fan T. Prevalence of anemia in chronic kidney disease in the United States. PLoS One. 2014;9(1):e84943.
5. Helsedirektoratet. Nedsatt nyrefunksjon og anemi 2019 [Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/diabetes/nyresykdom-ved-diabetes/laboratorieprover-for-kontroll-av-nyrefunksjon-egfr-og-u-akr-henvisning-til-spesialisthelsetjenesten-og-forsiktighetsregler-ved-lav-gfr/nedsatt-nyrefunksjon-og-anemi>.
6. Sykehusinnkjøp. Helseforetakene anbefalinger for kronisk nyresykdom legemidler inkludert anemi 2022 [Available from: <https://sykehusinnkjop.no/seksjon/avtaler-legemidler/Documents/Kronisk%20nyresykdom/Kronisk-nyresykdom.pdf>.
7. The University of Newcastle upon Tyne NIO. Daprodustat for anaemia associated with chronic kidney disease 2021 [Available from: <https://www.io.nihr.ac.uk/techbriefings/daprodustat-for-anaemia-associated-with-chronic-kidney-disease/>.
8. National Institute for Health and Care Excellence. Daprodustat for treating anaemia in people with chronic kidney disease [ID3987] [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10886>.

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
16.09.2022	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden
*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no . Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.	

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode: ID2022_125 Daprodustat til behandling av voksne med anemi som er assosiert med kronisk nyresykdom	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	Behandling med Epo i injeksjonsform. Bør sammenlignes med Nye Metoder ID 2020_107 (Evrenzo) og ID 2022_069 (Vadudastat)
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	Ja, det er klinisk behov for metoden Metoden vil bli brukt i stedet for annen behandling. Hos en del pasienter med nyresvikt vil metoden (sammen med andre lignende perorale preparater) kunne erstatte nåværende preparater, men trolig ikke hos hemodialysepasienter i første omgang
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Pasienter med alvorlig nyresvikt og anemi (samme som for Evrenzo, Vadudastat og Epo-preparater til injeksjon)
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	

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

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
Haukeland Universitetssjukehus	Medisinsk klinikk, Seksjon for nyresjukdommar	Ingegjerd Sekse, seksjonoverlege

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2022_125

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.).

Det finnes ingen retningslinje for kronisk nyresykdom, men en anbefaling om nyresykdom i retningslinjen for diabetes.

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☐, siden.....(dato)..... NEI ☐

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

Nytt virkestoff, finansieringsansvar plasseres hos RHF-ene hvor alternativ behandling allerede er plassert

Saksnummer 179-22 Oppsummering fra sekretariatet

ID2022_126 Tislelizumab til behandling av voksne med ikke-resektabel, tilbakevendende, lokalavansert eller metastatisk spiserørskreft av typen plateepitelkarsinom (ESCC) etter tidligere behandling med kjemoterapi (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Nytt virkestoff. Foreløpig ikke MT i Norge, EU eller USA. Under vurdering hos EMA. Tilkjent orphan drug designation.
- Legemiddelform: konsentrat til infusjonsvæske.
- Kreft i spiserøret er en relativt sjelden kreftform i Norge med 300-400 nye tilfeller diagnostisert hvert år.
- Tall fra Kreftregisteret viser at relativ 5-års overlevelse for pasienter med fjernmetastaser var under 5 % i perioden 2016-2020. Gjennomsnittsalder ved diagnosetidspunkt er rundt 70 år. Tidligere metodevurderinger har estimert at omtrent 20 pasienter har ESCC i avansert stadium ved diagnosetidspunkt hvert år i Norge.
- Tislelizumab er en ny PD-1/PD-L1(programmert celledødsprotein-1/programmert dødsligand-1)-hemmer.
- Dagens behandling er cellegift i ulike kombinasjoner.
- Eksempler på andre metoder som er metodevurdert for liknende indikasjon:
 - o [ID2020_026](#) Nivolumab besluttet ikke innført.
 - o [ID2021_030](#) Pembrolizumab besluttet innført.
- Eksempler på andre metoder under metodevurdering for liknende indikasjon:
 - o [ID2021_136](#) Nivolumab
 - o [ID2021_137](#) Ipilimumab / nivolumab
- Identifisert en klinisk fase III studie. Estimert avsluttet august 2022. Resultater ikke publisert enda.
- Legemiddelverket foreslår en forenklet metodevurdering. Kan være egnet for FINOSE samarbeidet.

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:

Helse Vest RHF: Ingen innspill.

Helse Nord RHF: Ingen innspill.

Helse Sør-Øst RHF: Et innspill (vedlagt).

Helse Midt Norge RHF: Ingen innspill.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

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

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret vil bli plassert hos RHF-ene.

Metodevarsel for legemiddel

1. Status og oppsummering

Tislelizumab til behandling av voksne pasienter med ikke-resektabel, tilbakevendende, lokalavansert eller metastatisk spiserørskreft av typen plateepitelkarsinom (ESCC) etter tidligere behandling med kjemoterapi

1.1 Oppsummering*

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

1.2 Kort om metoden	1.3 Metodetype	1.5 Finansieringsansvar	1.6 Fagområde
ATC-kode: L01FF09 Virkestoffnavn: tislelizumab Handelsnavn: - Legemiddelform: Konsentrat til infusjonsvæske MT-søker/innehaver: Novartis Europharm Limited (2)	☒ Legemiddel ☐ Annet 1.4 Tag (merkna) ☐ Vaksine ☐ Avansert terapi (gen-/celleterapi) ☐ Medisinsk stråling ☐ Krever tilhørende diagnostikk eller medisinsk utstyr ☐ Annet:	☒ Spesialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd: blåresept ☐ Kommune ☐ Annet:	Kreftsykdommer; Mage- og tarmkreft;
1.7 Bestillingsanbefaling	1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering		
Metodevurderinger ☐ Fullstendig metodevurdering ☐ Hurtig metodevurdering (CUA) ☒ Forenklet vurdering ☐ Avvente bestilling ☐ Ingen metodevurdering ☒ Kan være egnet for FINOSE Kommentar:	☒ Klinisk effekt relativ til komparator ☒ Sikkerhet relativ til komparator ☒ Kostnader / Ressursbruk ☐ Kostnadseffektivitet ☐ Juridiske konsekvenser ☐ Etske vurderinger ☐ Organisatoriske konsekvenser ☐ Annet		

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

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Kreft i spiserøret er en relativt sjelden kreftform i Norge med 300 - 400 nye tilfeller diagnostisert hvert år (4). Typiske tidlige symptomer er svelgevansker, vekttap og slimdannelse. De to hovedformene av spiserørskreft er plateepitelkarsinom (ESCC), som utgår fra slimhinneceller, og adenokarsinom (AC), som utgår fra kjertelvev, med en klar overvekt av adenokarsinom (ca. 80 %) i Norge. Risikofaktorer for plateepitelkarsinom inkluderer tobakk og alkohol, og insidensen har vært synkende de senere årene (5). Disse risikofaktorene deles med andre plateepitelkarsinomer i øre-nese-hals (ØNH)-regionen, og spiserørskreft forekommer gjerne i forbindelse med annen ØNH-kreft eller som senskade etter tidligere strålebehandling for kreft i overkroppen. Fordi sykdommen oftest blir diagnostisert sent i forløpet er prognosen dårlig. Det anslås at rundt 70 % av pasientene er inoperable (5). Tall fra Kreftregisteret viser at relativ 5-års overlevelse for pasienter med fjernmetastaser var under 5 % i perioden 2016-2020, med noe bedre overlevelse for kvinner. Gjennomsnittsalder ved diagnosetidspunkt er rundt 70 år, og tre ganger så mange menn som kvinner utvikler denne sykdommen (4, 5). I tidligere metodevurderinger har det blitt estimert at omtrent 20 pasienter har ESCC i avansert stadium (metastatisk og utbredt sykdom) ved diagnosetidspunkt hvert år i Norge (6, 7).

Dagens behandling

Det foreligger nasjonale behandlingsretningslinjer oppdatert i 2022 (3). Disse påpeker viktigheten av å lindre plager ved lokale symptomer som dysfagi, smerter og slimdannelse, og å opprettholde en normal ernæringsfunksjon. Metastatisk spiserørskreft er ikke mulig å kurere og all behandling er palliativ med mål om å forlenge levetid og øke livskvalitet. Cellegiftbehandling i ulike kombinasjoner er anbefalt.

- Førstelinjebehandling:
 - Som hovedregel bør et tostoffs regime med et fluoropyrimidin i kombinasjon med oksaliplatin, irinotekan eller et taksan vurderes.
 - Ved plateepitelkarsinom med TPS ≥ 1 % anbefales nivolumab + kjemoterapi, alternativt nivolumab i kombinasjon med ipiliumab
 - Ved plateepitelkarsinom med CPS ≥ 10 anbefales pembrolizumab+ kjemoterapi, alternativt nivolumab + kjemoterapi, alternativt nivolumab i kombinasjon med ipiliumab
- Andrelinjebehandling:
 - Taksaner (paclitaxel eller docetaxel) hvis ikke brukt før eller irinotekan basert (FOLFIRI, FLIRI eller irinotekan monoterapi)
 - Pasienter som er ECOG 0-1(2) og PD-L1 CPS ≥ 10 , MSI eller EBV positive og som enda ikke har fått behandling med PD-1 hemmer, kan immunterapi med PD-1 hemmer vurderes, etter progresjon på kjemoterapi (5)

Virkningsmekanisme

Tislelizumab er et protein som gjenkjenner og blokkerer PD-1 som finnes på visse celler i immunsystemet. Det administreres intravenøst. Noen kreftformer lager et protein som fester seg til PD-1 og slår av immuncellenes evne til å angripe kreften. Ved å blokkere PD-1, stopper tislelizumab kreften ved å slå av disse immuncellene, og øker dermed immunsystemets evne til å drepe kreftcellene (8).

Tidligere godkjent indikasjon

-

Mulig indikasjon

Tislelizumab til behandling av voksne pasienter med ikke-resektabel, tilbakevendende, lokalavansert eller metastatisk spiserørskreft av typen plateepitelkarsinom (ESCC) etter tidligere behandling med kjemoterapi (2)

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

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

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av en randomisert kontrollert klinisk studie (RCT).

Populasjon (n = antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter med spiserørskreft av typen plateepitelkarsinom (N = 513)	Tislelizumab 200 mg hver 3. uke	Paclitaxel 135-175 mg /m ² hver 3. uke eller 80-100mg/m ² hver uke eller Docetaxel 75 mg/m ² hver 3. uke eller Irinotecan 125mg/m ² dag 1 og 8 i hver 21 dager	Primært: totaloverlevelse (OS) Sekundære: inkluderer progresjonsfri overlevelse (PFS) og objektiv responsrate (ORR)	NCT03430843 Fase III	Estimeres avsluttet august 2022

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering	- Andre metoder er bestilt til vurdering for samme indikasjon: se NyeMetoder ID2021_137 ipilimumab/nivolumab , ID2021_136 nivolumab - Andre metoder er vurdert for samme indikasjon: se NyeMetoder ID2020_026 nivolumab , ID2021_030 pembrolizumab
Metodevarsel	- Det foreligger minst et relevant metodevarsel (1, 8).

4. Referanser

- (1) Tislelizumab: Specialist Pharmacy Service, NHS. [oppdatert 28. juli 2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/tislelizumab/>
- (2) Committee for medicinal products for human use (CHMP). Draft agenda for the meeting on 18-21 July 2022. European Medicines Agency. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-18-21-july-2022-meeting_en.pdf
- (3) Public summary of opinion on orphan designation. Tislelizumab for the treatment of oesophageal cancer. European Medicines Agency. Tilgjengelig fra: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-20-2357>
- (4) Cancer in Norway 2021. Kreftregisteret. [publisert juni 2022]. Tilgjengelig fra: https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2021/cin_report.pdf
- (5) Spiserørskreft – handlingsprogram. Helsedirektoratet. [oppdatert 28. juni 2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/spiserorskreft-handlingsprogram>
- (6) Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste. ID2020_026 Nivolumab (Opdivo) til behandling av voksne pasienter med inoperabelt avansert, tilbakevendt eller metastatisk spiserørskreft av typen plateepitelkarsinom etter tidligere behandling med fluoropyrimidin- og platinabasert kjemoterapi. Statens legemiddelverk. [publisert 12 februar 2021]. Tilgjengelig fra: https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2020_026_Nivolumab_Opdivo_spiser%C3%B8skreft%20-%20hurtig%20metodevurdering%20-%20offentlig%20versjon.pdf
- (7) Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste. ID2021_030 pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med kjemoterapi til førstelinjebehandling av voksne med lokalavansert ikke-resektabelt eller metastatisk karsinom i spiserøret eller HER2- negativt adenokarsinom i gastroøsofagale overgang hos voksne med tumor som uttrykker PD L1 med CPS ≥ 10. Statens legemiddelverk. [publisert 24 mai 2022]. Tilgjengelig fra: https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2021_030_pembrolizumab_Keytruda_kombo.behandling-kreft%20i%20spiser%C3%B8ret-GE-overgangen_metodevurdering_offentlig%20versjon_oppdateret%2001.06.2022.pdf
- (8) [Tislelizumab for oesophageal cancer – second line](#). Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2021. Evidence Briefing NIHRIO ID: 28859.

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
16.09.2022	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden
*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no . Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.	

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode: ID2022_126: Tislelizumab ved øsofagus cancer	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	-Andre linje med taksaner eller irinotekan basert kjemoterapi -Taksaner eller irinotekan basert kjemoterapi
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	-JA -Kommer å erstatte behandling med kjemoterapi i andre linje
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Dette er relativt liten pasienten gruppe: ca 40-60 pasienter i Norge /år
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	-Tislelizumab er ikke godkjent av EMA enda!

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

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
OUS	Kreftavdelingen, gastroseksjon	Ghazwan Al-Haidari

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2022_126

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

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

[Nasjonalt handlingsprogram for spiserørskreft](#) (28.06.2022)

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

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

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☐, siden.....(dato)..... NEI ☐

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

Nytt virkestoff mot kreft, plasseres hos RHF-ene

Saksnummer 180-22 Oppsummering fra sekretariatet

ID2022_127 Tislelizumab til behandling av voksne med lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) i førstelinje i kombinasjon med kjemoterapi eller som monoterapi i andre eller tredje linje (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Nytt virkestoff. Foreløpig ikke MT i Norge, EU eller USA. Under vurdering hos EMA.
- Legemiddelform: Konsentrat til infusjon.
- Lungekreft er den nest hyppigste kreftformen i Norge og utgjør ca. 10 % av alle nye krefttilfeller i Norge. Lungekreft er den kreftformen som tar flest liv i Norge. I 2020 ble det registrert 3331 nye tilfeller av lungekreft i Norge. Median alder 72 år. Lungekreft deles opp i småcellet (SCLC) og ikke-småcellet lungekreft (NSCLC). NSCLC utgjør 85 % av tilfellene.
- Tislelizumab er en ny PD-1/PD-L1(programmert celledødsprotein-1/programmert dødsligand-1)-hemmer.
- Dagens behandling består av:
 - o Kurativ behandling kan være aktuell behandling for NSCLC i stadium I-III og består av kirurgi og stråleterapi (de fleste diagnostiseres i et senere stadium).
 - o Ikke-kurativ behandling består av strålebehandling og/eller medikamentell behandling (livsforlengende, symptomforebyggende og symptomlindrende).
- Identifisert tre kliniske fase III studier. Estimert ferdig hhv. des. 2022, febr. 2023 og sept. 2023.
- Andre metoder er metodevurdert for liknende indikasjoner. F. eks. [ID2018_125](#) Pembrolizumab + kjemoterapi (innført), [ID2016_067](#) Pembrolizumab (innført), [ID2018_005](#) Osimertinib (innført).
- Legemiddelverket foreslår en forenklet metodevurdering. Kan være egnet for FINOSE samarbeidet.

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:

Helse Vest RHF: Et innspill (vedlagt).

Helse Nord RHF: Ingen innspill.

Helse Sør-Øst RHF: Ingen innspill.

Helse Midt Norge RHF: Ingen innspill.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom kan bli påvirket. Ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret vil bli plassert hos RHF-ene.

Metodevarsel for legemiddel

1. Status og oppsummering

Tislelizumab til behandling av voksne med lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) i førstelinje i kombinasjon med kjemoterapi eller som monoterapi i andre eller tredje linje.

1.1 Oppsummering*

Metoden omfatter ett nytt virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos Det europeiske legemiddelkontoret (EMA).(1)

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: L01FF09

Virkestoffnavn:
tislelizumab

Handelsnavn: -

Legemiddelform:
Konsentrat til infusjon

MT-søker/innehaver:
Novartis (1)

1.3 Metodetype

- ☒ Legemiddel
☐ Annet

1.4 Tag (merknad)

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

1.5 Finansieringsansvar

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

1.6 Fagområde

Kreftsykdommer;
lungekreft

1.7 Bestillingsanbefaling

Metodevurderinger

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

Kommentar:

1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

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

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Lungekreft er den nest hyppigste kreftformen i Norge etter prostatakreft/brystkreft, og utgjør ca. 10 % av alle nye krefttilfeller i Norge. Lungekreft er den kreftformen som tar flest liv i Norge (2). Det ble i 2020 registrert 3331 nye tilfeller av lungekreft i Norge(3). Det er nå like mange kvinner og menn som får lungekreft, median alder er 72 år for begge kjønn. Fem års relativ overlevelse er 32,8 % for kvinner og 25,6 % for menn(4). Røyking er den viktigste risikofaktoren for utvikling av lungekreft og står for 80 – 90 % av tilfellene, mens andre risikofaktorer er radon, asbest og luftforurensning

Lungekreft deles inn i småcellet (SCLC) og ikke-småcellet (NSCLC) lungekreft, hvor NSCLC utgjør ca 85 % av tilfellene. NSCLC kan deles inn undergruppene adenokarsinom, plateepitelkarsinom, storcellet karsinom og NSCLC som ikke er spesifisert(5).

Dagens behandling

Det foreligger nasjonale retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging som sist ble oppdatert i 2021 (2). Kurativ behandling kan være aktuell behandling for NSCLC i stadium I-III og består av kirurgi og stråleterapi (evt i kombinasjon med kjemoterapi og immunterapi). De fleste blir derimot diagnostisert i et senere sykdomsstadium hvor kurativ behandling ikke er et alternativ. Målsetningen for behandling er da livsforlengende, symptomforebyggende og symptomlindrende. Ikke-kurativ behandling består av strålebehandling og/eller medikamentell behandling. Av systemisk behandling kan pasientene vurderes for immunterapi, målrettet behandling (perorale medikamenter) eller konvensjonell kjemoterapi (cellegift) (6).

Hos pasienter med ikke-plateepitelkarsinom uten EGFR-, ROS1- eller ALK-mutasjoner anbefales kombinasjonsbehandling med immunterapi (pembrolizumab) og kjemoterapi som førstelinjebehandling, eventuelt immunterapi alene. EGFR-, ALK- eller ROS1-positiv pasienter bør tilbys målrettet behandling. Hos pasienter med plateepitelkarsinom med PD-L1-uttrykk på minst 50 % er gjeldende anbefaling monoterapi med pembrolizumab. Hvis PD-L1-uttrykket er på under 50 % anbefales kombinasjonsbehandling med pembrolizumab og kjemoterapi (2)

Tislelizumab er en ny PD-1/PD-L1(programmert celledødprotein-1/programmert dødsligand-1)-hemmer, hvor det allerede finnes flere andre legemidler i samme klasse.

Virkningsmekanisme

Tislelizumab er et humanisert igG4 monoklonalt antistoff som binder til programmert celledød-1 (PD-1)-reseptoren og blokkerer interaksjonen med ligandene PD-L1 og PD-L2. Binding av PD-1 til PD-L1 og PD-L2 som uttrykkes på antigenpresenterende celler, og som kan uttrykkes på tumorceller og/eller andre celler i tumorens mikromiljø, resulterer i hemming av T-cellefunksjon, som proliferasjon, cytokinsekresjon og cytotoxisk aktivitet. Tislelizumab har et annet Fc region sammenlignet med legemidler i samme klasse, og er spesielt designet for å minimere bindingen til FcγR på makrofager (7).

Tidligere godkjent indikasjon

Flere indikasjoner underveis, men ingen markedsførte enda (1).

Mulig indikasjon

- Andre eller tredje linjebehandling av ikke-småcellet lungekreft (NSCLC)
- Førstelinjebehandling av ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) i kombinasjon med kjemoterapi (1)
- Det er også søkt MT for en annen indikasjon: Treatment of adult patients with unresectable, recurrent, locally advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma after prior chemotherapy

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

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

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Populasjon (n = antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter ≥ 18 år med ubehandlet avansert eller metastatisk NSCLC. n=334	Tislelizumab (200 mg) + pemetrexed (500mg/m ²) + cisplatin (75mg/m ²) <i>eller</i> carboplatin (AUC 5). Doseres IV hver tredje uke.	Pemetrexed (500mg/m ²) + cisplatin (75mg/m ²) <i>eller</i> carboplatin (AUC 5). Doseres IV hver tredje uke.	Progresjonsfri overlevelse	NCT03663205 RATIONALE 304 fase III åpen, randomisert studie	Aktiv, rekrutterer ikke. Estimert ferdig februar 2023. Foreløpige resultater: Lu et. al
Pasienter ≥ 18 år med avansert eller metastatisk NSCLC med progresjon etter minst et platinum-basert regime n=805	Tislelizumab (200 mg) dosert IV hver tredje uke	Docetaxel 75mg/m ² IV hver tredje uke.	Totaloverlevelse	NCT03358875 RATIONALE 303 Fase III, åpen, randomisert studie.	Aktiv, rekrutterer ikke Estimert ferdig desember 2022. Foreløpig ingen resultater
Pasienter ≥ 18 år med ubehandlet avansert eller metastatisk NSCLC n=360	Tislelizumab (200 mg) + carboplatin (AUC) + paclitaxel (175 mg/m ²) IV <i>Eller</i> Tizlelizumab (200 mg) + carboplatin –(AUC) + Nab.paclitaxel (100 mg/m ²) IV	Carboplatin (AUC) + paclitaxel (175 mg/m ²) IV	Progresjonsfri overlevelse	NCT03594747 RATIONALE307 Fase III, åpen, randomisert	Aktiv, rekrutterer ikke. Estimert ferdig september 2023 Foreløpige resultater: Wang et al

3.2 Metodevurderinger og –varsel, nasjonalt og internasjonalt

Metodevurdering	- Flere andre metoder er vurdert for lignende indikasjon: se blant annet NyeMetoder ID2018_125 (Keytruda+kjemoterapi), ID2016_067 (Keytruda), ID2018_005 (tagrisso), ID2019_022 (Opdivo)
Metodevarsel	- Det foreligger flere relevant metodevarsler for samme virkestoff (1) - Det foreligger internasjonale metodevarsler for samme metode til samme indikasjon (8, 9)

4. Referanser

1. Specialist Pharmacy Service. Tislelizumab 2018 [updated Juli 2022. Available from: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/tislelizumab/#:~:text=tislelizumab>.
2. Helsedirektoratet. Lungekreft, mesoteliom og thymom - handlingsprogram 2013 [updated 23.12.2021. Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/lungekreft-mesoteliom-og-thymom-handlingsprogram>.
3. Kreftregisteret. Kreftregisteret insidens 2022 [Available from: <https://sb.kreftregisteret.no/insidens/>.
4. Kreftregisteret. Lungekreft 2022 [Available from: <https://www.kreftregisteret.no/Temasider/kreftformer/Lungekreft/>.
5. Oncolex. Histologi ved lungekreft: Oslo Universitetssykehus; [Available from: <http://oncolex.no/Lunge/Bakgrunn/Histologi?lg=print>.
6. Helsebiblioteket. Ikke-kurativ behandling av NSCLC 2021 [Available from: <https://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/lungekreft/ikke-kurativ-behandling>.
7. Lu S, Wang J, Yu Y, Yu X, Hu Y, Ai X, et al. Tislelizumab Plus Chemotherapy as First-Line Treatment for Locally Advanced or Metastatic Nonsquamous NSCLC (RATIONALE 304): A Randomized Phase 3 Trial. J Thorac Oncol. 2021;16(9):1512-22.
8. Observatory NI. Tislelizumab for advanced non-small cell lung cancer after platinum based chemotherapy 2021 [Available from: <https://www.io.nihr.ac.uk/techbriefings/tislelizumab-for-advanced-non-small-cell-lung-cancer-after-platinum-based-chemotherapy/>.
9. NIHR Innovation Observatory. Tislelizumab with chemotherapy for previously untreated advanced squamous or non-squamous non-small-cell lung cancer 2021 [Available from: <https://www.io.nihr.ac.uk/techbriefings/tislelizumab-with-chemotherapy-for-previously-untreated-advanced-squamous-or-non-squamous-non-small-cell-lung-cancer/>.

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
16.09.2022	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden
*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no . Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.	

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode: ID2022_127 Tislelizumab til behandling av voksne med lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) i førstelinje i kombinasjon med kjemoterapi eller som monoterapi i andre eller tredje linje.	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	1.linje NSCLC: Pembrolizumab + kjemoterapi
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	Behovene er dekket i dag, men flere preparat i markedet kan eventuelt bidra til priskonkurranse.
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	Foreslår at metodevurdering avventes til fase-III-resultater foreligger for RATIONALE 304 og RATIONALE 307.

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

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
Haukeland universitetssjukehus	Lungeavdelingen	Øystein Fløtten seksjonsoverlege

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2022_127

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

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

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

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☒

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

Anbefaler ikke metodevurdering pga manglende studier, -per i dag FDA-underkjent og ikke EMA-godkjent. Andre gode komparenter.

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

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

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansierungsansvar

Finansierungsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☐, siden.....(dato)..... NEI ☐

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

Nytt virkestoff mot kreft, plasseres hos RHF-ene

Saksnummer 181-22 Oppsummering fra sekretariatet

ID2022_128 Ivosidenib i kombinasjon med azacitidin til behandling voksne med nydiagnostisert akutt myelogen leukemi (AML) med isositrat dehydrogenase-1 (IDH-1) mutasjon, og som er uegnet for intensiv induksjonsbehandling (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Nytt virkestoff. Foreløpig ikke MT i Norge eller EU. Under vurdering hos EMA. Godkjent av FDA. Tilkjent orphan drug designation.
- Legemiddelform: tablett.
- Krever diagnostisk metode.
- Akutt myelogen leukemi (AML) er en form for blodkreft.
- Diagnostiseres årlig om lag 150 nye tilfeller av AML i Norge. Median alder ved diagnosetidspunkt er i underkant av 70 år. Usikkert hvor mange norske pasienter som vil være aktuelle for metoden.
- Det er flere igangsatte og ferdigstilte metodevurderinger av legemidler til behandling av AML, men ingen av dem gjelder IDG-1-mutasjonspositiv AML (se metodevarsel for ID-nr. under pkt. 3.2).
- Identifisert en klinisk fase III studie. Estimert studieavslutning juni 2024. Resultater foreligger.
- Legemiddelverket foreslår en hurtig metodevurdering. Kan være egnet for FINOSE samarbeidet.

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:

Helse Vest RHF: Ingen innspill.

Helse Nord RHF: Ingen innspill.

Helse Sør-Øst RHF: Ingen innspill.

Helse Midt Norge RHF: Ingen innspill.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer kan bli påvirket. Ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 01.11.2019.

Metodevarsel for legemiddel

1. Status og oppsummering

Ivosidenib i kombinasjon med azacitidin til behandling av voksne pasienter med nydiagnostisert akutt myelogen leukemi med isositrat dehydrogenase-1 (IDH-1) mutasjon, og som er uegnet for intensiv induksjonsbehandling

1.1 Oppsummering*

Metoden omfatter et nytt virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) (1). Metoden er godkjent av US Food and Drug Administration (FDA) (2). Ivosidenib er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (3).

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: L01XX62

Virkestoffnavn: ivosidenib

Handelsnavn: -

Legemiddelform: tablett,
filmdrasjert

MT-søker/innehaver: Les
Laboratoires Servier (3)

1.3 Metodetype

- ☒ Legemiddel
☐ Annet:

1.4 Tag (merkna)

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

1.5 Finansieringsansvar

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

1.6 Fagområde

Kreftsykdommer; blod-
beinmargs- og lymfekreft

1.7 Bestillingsanbefaling

Metodevurderinger

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

Kommentar:

1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

Kommentar:

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

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Akutt myelogen leukemi (AML) er en form for blodkreft hvor umodne blodceller (myeloblaster) i beinmargen vokser og deler seg uhemmet (4). Den ukontrollerte veksten av disse umodne og lite funksjonelle cellene fortrenger og forstyrrer produksjonen av normale hvite og røde blodlegemer samt blodplater, og det oppstår beinmargssvikt med risiko for anemi, infeksjoner og blødninger (4, 5). Ved høyt antall kreftceller kan organinfiltrasjon forekomme (5). Årsaken til AML hos den enkelte pasient er oftest ukjent, men tidligere stråleterapi og cytostatikabehandling kan være medvirkende faktorer (6).

AML er en svært heterogen sykdom, der den karakteristiske overproduksjonen av umodne blodceller kan tilskrives ulike genetiske avvik som endrer de normale mekanismene for cellevekst og celledeling. Hvilke genetiske avvik som er til stede, er predikerende for prognose og til dels styrende for valg av behandling (6). Mutasjoner i IDH-1-genene kan detekteres hos om lag 6-10 % av voksne pasienter med AML. IDH-1-mutasjonspositiv AML er ofte assosiert med dårlig prognose (7).

Det diagnostiseres årlig om lag 150 nye tilfeller av akutt myelogene leukemi (AML) i Norge (6). Median alder ved diagnosetidspunktet er i underkant av 70 år og sykdommen er noe hyppigere hos menn enn hos kvinner. Det er usikkert hvor mange norske pasienter som vil være aktuelle for metoden.

Dagens behandling

Det foreligger et nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer, inkludert AML, oppdatert i 2021 (6). Behandlingen av AML består i hovedsak av: 1) induksjonsbehandling med kombinasjoner av kjemoterapi, hvor målet er å oppnå tilbakegang av sykdommen, 2) konsoliderende behandling, med mål om å eliminere gjenværende sykdom og å redusere antall kreftceller til et så lavt nivå at lengre tids sykdomsfri overlevelse kan være mulig, og 3) behandling ved tilbakefall eller refraktær sykdom.

Eldre pasienter eller pasienter med andre alvorlige sykdommer som gjør at de ikke tåler intensiv induksjonsbehandling tilbys behandling som sannsynligvis ikke vil gi fullstendig tilbakegang av kreften, men som forhåpentligvis kan stabilisere sykdommen og gi akseptabel livskvalitet for en tidsbegrenset periode (6). Blant slik ikke-intensiv behandling angis azacitidin som førstevalg, særlig for pasienter med ugunstige genetiske avvik. Andre alternativer er decitabine eller lavdose cytarabin (LDAC). I gjeldende behandlingsretningslinjer er det ikke omtalt noen spesifikk målrettet behandling for pasienter med IDH-1-mutasjonspositiv AML.

Virkningsmekanisme	Isocitrat dehydrogenase type 1 (IDH1) er et enzym i sitronsyresyklusen og mutasjoner i dette genet er vanlig i flere typer kreft (8). Den muterte formen av IDH1 produserer onkometabolitten 2-hydroksyglutarat (2HG) noe som fører til at cellene utvikler seg til tumorceller (3,8). Ivosidenib virker ved å inhibere det muterte IDH-1 enzymet, som fører til reduserte nivåer av 2HG og dermed redusert differensiering av tumorceller.
Tidligere godkjent indikasjon	-
Mulig indikasjon	Ivosidenib i kombinasjon med azacitidin til behandling av voksne pasienter med nydiagnostisert akutt myelogen leukemi med isocitrat dehydrogenase-1 (IDH-1) mutasjon, og som er uegnet for intensiv induksjonsbehandling (1).
Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics	☐ Metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis) ☐ Metoden vil ikke medføre bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis) ☐ Det er på nåværende tidspunkt uavklart om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode ☒ Det er ikke vurdert om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Populasjon (n = antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter (≥18 år) med tidligere ubehandlet IDH-1-mutasjonspositiv AML som anses som aktuelle kandidater for ikke-intensiv behandling (N = 148)	Ivosidenib 500 mg oralt én gang daglig + Azacitidin 75mg/m ² /dag subkutan eller intravenøst i uke 1 av hver 28-dagers syklus	Placebo oralt én gang daglig + Azacitidin 75mg/m ² /dag subkutan eller intravenøst i uke 1 av hver 28-dagers syklus	Primært: hendelsesfri overlevelse (EFS) Sekundære: komplett remisjonsrate (CR Rate), totaloverlevelse (OS), objektiv responsrate (ORR), ++	NCT03173248 AGILE Fase III	Estimert studieavslutning: juni 2024 Resultater foreligger.

3.2 Metodevurderinger og –varsel, nasjonalt og internasjonalt

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt	Det er identifisert flere foreslåtte, igangsatte og ferdigstilte metodevurderinger av legemidler til behandling av AML hos voksne, se Nye metoder ID2020_110 , ID2021_104 , ID2017_087 , ID2019_095 , ID2019_131 , ID2022_085 , ID2018_063 , ID2017_025 , ID2019_039 , og ID2020_087 . Ingen av dem gjelder IDH-1-mutasjonspositiv AML.
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Ingen relevante identifisert.
Metodevarsel	- Det foreligger minst ett relevant metodevarsel (1).

4. Referanser

1. Ivosidenib, Specialist Pharmacy Service [Oppdatert August 2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/ivosidenib/>
2. FDA approves ivosidenib as first-line treatment for AML with IDH1 mutation, U.S. Food and Drug Administration [Oppdatert 03. Mai 2019]. Tilgjengelig fra: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-ivosidenib-first-line-treatment-aml-idh1-mutation>
3. EU/3/16/1802: Orphan designation for the treatment of acute myeloid leukemia, European Medicines Agency (EMA) [Oppdatert August 2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3161802>
4. Akutt myelogen leukemi (AML), NHI [Oppdatert 14. Juni 2021]. Tilgjengelig fra: <https://nhi.no/sykdommer/barn/kreftsykdommer/akutt-myelogen-leukemi-oversikt/>
5. Akutt myelogen leukemi, NEL [Oppdatert 14. Juli 2021]. Tilgjengelig fra: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/blod/tilstander-og-sykdommer/leukemier/akutt-myelogen-leukemi>
6. Maligne blodsykdommer – Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging, Helsedirektoratet [Oppdatert 23. Desember 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/maligne-blodsykdommer-handlingsprogram>
7. Issa G.C et al Acute myeloid leukemia with IDH1 and IDH2 mutations: 2021 treatment algorithm. Blood Cancer 2021 J.11, 107

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
16.09.2022	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden
*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no . Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.	

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2022_128

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

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

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer, sist oppdatert 12/2021

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn: Kaja Fjell Jørgensen
E-post: kaja.fjell.jorgensen@helsedir.no
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.11.2019 NEI ☐

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

Ny indikasjon endrer ikke finansieringsansvar

Saksnummer 182-22 Oppsummering fra sekretariatet

ID2022_129 Ivosidenib til behandling av lokalavanser eller metastatisk kolangiokarsinom (gallegangskreft) med isositrat dehydrogenase (IDH1) mutasjon, fra andrelinje (metodevarslet)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Nytt virkestoff. Foreløpig ikke MT i Norge eller EU. Under vurdering hos EMA. Godkjent av FDA. Tilkjent orphan drug designation.
- Legemiddelform: tablett.
- Krever diagnostisk metode.
- Gallegangskreft er en sjelden type kreft som gir lite symptomer og oppdages ofte sent i forløpet.
- Årlig diagnostiseres rundt 100-120 personer med kreft i gallegangene i Norge. Hyppigst forekommer tilstanden blant personer i 50-70 år alder. Fem års overlevelse er 14% for kvinner og 19% for menn. Rundt 14% har mutasjon i IDH1 genet.
- Det finnes andre metoder som er vurdert eller bestilt vurdering for liknende indikasjoner, men ikke spesifikt for pasienter med IDH1-mutasjon (se metodevarslet for eksempler på metoder under pkt. 3.2).
- Identifisert en klinisk fase III studie hvor resultater foreligger.
- Legemiddelverket foreslår en hurtig metodevurdering. Kan være egnet for FINOSE samarbeidet.

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:

Helse Vest RHF: Et innspill (vedlagt).

Helse Nord RHF: Ingen innspill.

Helse Sør-Øst RHF: Ingen innspill.

Helse Midt Norge RHF: Ingen innspill.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

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

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret er plassert hos RHF-ene siden 01.11.2019.

Metodevarsel for legemiddel

1. Status og oppsummering

Ivosidenib for behandling av lokalavansert eller metastatisk kolangiokarsinom (gallegangskreft) med isositrat dehydrogenase (IDH1)-mutasjon, fra andre linje

1.1 Oppsummering*

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

1.2 Kort om metoden	1.3 Metodetype	1.5 Finansieringsansvar	1.6 Fagområde
ATC-kode: L01XX62 Virkestoffnavn: Ivosidinib Legemiddelform: tablett MT-søker/innehaver: Les Laboratoires Servier (2)	☒ Legemiddel ☐ Annet: 1.4 Tag (merkna) ☐ Vaksine ☐ Avansert terapi (gen-/celleterapi) ☐ Medisinsk stråling ☒ Krever diagnostisk metode eller medisinsk utstyr ☐ Annet:	☒ Spesialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd: blåresept ☐ Kommune ☐ Annet:	Kreft; Mage og tarm
1.7 Bestillingsanbefaling	1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering		
Metodevurderinger ☐ Fullstendig metodevurdering ☒ Hurtig metodevurdering (CUA) ☐ Forenklet vurdering ☐ Avvente bestilling ☐ Ingen metodevurdering ☒ Kan være egnet for FINOSE Kommentar:	☒ Klinisk effekt relativ til komparator ☒ Sikkerhet relativ til komparator ☒ Kostnader / Ressursbruk ☒ Kostnadseffektivitet Kommentar: ☐ Juridiske konsekvenser ☐ Ethiske vurderinger ☐ Organisatoriske konsekvenser ☐ Annet		

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Gallegangskreft (kolangiokarsinom) er en svulst som oppstår i slimhinnen i galletreet, enten inne i leveren (intrahepatisk kolangiokarsinom) eller vanligere utenfor (ekstrahepatisk kolangiokarsinom) (3). Mutasjoner i IDH1-genet spiller en sentral rolle i patogenesen for kolangiokarsinom (4). Sykdommen er en sjelden type kreft som gir lite symptomer i startfasen, og oppdages ofte sent i forløpet. Prognosen er derfor i mange tilfeller alvorlig. Dersom diagnosen stilles tidlig, og svulsten lar seg operere bort, er helbredelse mulig (3). Vanlige symptomer er smertefri gulsott, avbleket avføring, mørk urin og kløe, samt ukarakteristiske symptomer som slapphet, vekttap og magesmerter (3). Enkelte autoimmune sykdommer som Ulcerøs kolitt (tarmbetennelse) og primær skleroserende kolangitt (kronisk betennelsestilstand i gallegangene) kan øke risiko for utvikling av gallekreft (5).

Årlig diagnostiseres rundt 100-120 personer med kreft i gallegangene i Norge (6). Antall nye tilfeller i Norge i 2020 var 84 menn og 95 kvinner (3). Hyppigst forekommer tilstanden blant personer i 50-70 års alder. Fem-års relativ overlevelse er 14 prosent for kvinner og 19 prosent for menn (6). Rundt 14 % av tilfellene har mutasjon i IDH1-genet (4).

Dagens behandling

Det foreligger ikke et Nasjonalt handlingsprogram for behandling av pasienter med galleveiskreft (6). De medisinske anbefalingene bygger på de britiske guidelines (BASL, GUT 2002;51:1-9) og føringer fra HPB seksjonen i Norsk Gastrointestinal Cancer Gruppe (NGICG) (6).

Behandlingen avhenger først og fremst av kreftsvulstens størrelse, plassering og om sykdommen har spredt seg (5). Kirurgi, cellegift og strålebehandling er de vanlige behandlingsformene. Kirurgi er eneste kurative behandling. Cellegift eller strålebehandling brukes i en viss utstrekning i tillegg til kirurgisk behandling, men oftest er slik behandling mest aktuelt som lindrende behandling (3).

Ved lokalavansert eller metastatisk sykdom anbefales ulike kombinasjoner av kjemoterapi for pasienter i god allmenntilstand og med tilfredsstillende lever- og nyrefunksjon. Kombinasjonsbehandling med kjemoterapi kan også være aktuelt i senere linjer for behandlingsmotiverte pasienter med god allmenntilstand.

Virkningsmekanisme	Isocitrat dehydrogenase type 1 (IDH1) er et enzym i sitronsyresyklusen og mutasjoner i dette genet er vanlig i flere typer kreft (7). Den muterte formen av IDH1 produserer onkometabolitten 2-hydroksyglutarat (2HG), noe som fører til at cellene utvikler seg til tumorceller (2,7). Ivosidenib virker ved å inhibere det muterte IDH-1-enzymet, som fører til reduserte nivåer av 2HG dermed redusert differensiering av tumorceller.
Tidligere godkjent indikasjon	-
Mulig indikasjon	Bile duct cancer (cholangiocarcinoma) in patients with an isocitrate dehydrogenase 1 (IDH1) mutation, whose disease has progressed after one or two systemic therapies (1).
Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics	☐ Metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis) ☐ Metoden vil ikke medføre bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis) ☐ Det er på nåværende tidspunkt uavklart om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode ☒ Det er ikke vurdert om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Populasjon (n = antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter med sykdomsprogresjon etter minst en og maks to systemiske behandlinger for avansert sykdom og med dokumentert mutasjon i IDH1 gen. N = 187	Administreres oralt 500 mg daglig i en 28 dagers behandlingssyklus	Placebo Administreres oralt daglig i en 28 dagers behandlingssyklus	Progresjonsfri overlevelse (PFS)	NCT02989857 Fase 3	Resultater foreligger

3.2 Metodevurderinger og –varsel, nasjonalt og internasjonalt

Metodevurdering	- Ingen relevante identifisert - Andre metoder er vurdert/bestilt til vurdering for liknende indikasjoner, men ikke spesifikt for pasienter med IDH1-mutasjon: se NyeMetoder ID2020_059 og ID2022_072
Metodevarsel	-Det finnes minst to relevante metodevarsler internasjonalt (1,4)

4. Referanser

1. Ivosidenib, Specialist Pharmacy Service [Oppdatert August 2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/ivosidenib/>
2. European Medicines Agency (EMA) [Oppdatert August 2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3181994>
3. Gallekreft, kolangiokarsinom, NHI [Oppdatert August 2022]. Tilgjengelig fra: <https://nhi.no/sykdommer/magetarm/galleveier/gallegangskreft/>
4. Ivosidenib for cholangiocarcinoma, National Institute for Health and Care Excellence [Oppdatert August 2022]. Tilgjengelig fra: https://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/2022/07/19362-TSID_10360-Ivosidenib-for-Cholangiocarcinoma-V1.0-JUL2022-NONCONF.pdf
5. Galleblærekreft/gallegangskreft, HelseNorge [Oppdatert August 2022]. Tilgjengelig fra: [Gallekreft - helsenorge.no](https://gallekreft-helsenorge.no)
6. Galleveiskreft, Helsedirektoratet [Oppdatert August 2022]. Tilgjengelig fra: [Introduksjon til pakkeforløp for galleveiskreft - Helsedirektoratet](https://helsedirektoratet.no/Introduksjon-til-pakkeforlop-for-galleveiskreft)
7. National Cancer Institute (NIH) [Oppdatert August 2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-drug/def/ivosidenib>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
16.09.2022	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden
*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no . Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.	

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode: ID2022__129 Ivosidenib kolangiokarsinom IDH1 mutasjon, fra andre linje	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	Kombinasjonskjemoterapi i form av Gemcitabine-Cisplatin, Gemcitabine-Capecitabine, Gemcitabine-Oxaliplatin eller ev. Oxaliplatin-5FU (FLOX) er alle etablerte behandlingsalternativer i 1. linje ved lokalavansert eller metastatisk gallegangskreft. I praksis vil man hos behandlingsmotiverte pasienter i god funksjonsklasse og allmenntilstand også vurdere 2. linjes cellegiftbehandling, men det foreligger ikke dokumentert effekt mht forlenget overlevelse (OS) ved kjemoterapibehandling utover 1. linje, og det anbefales derfor ikke på generelt grunnlag. <u>På bakgrunn av dette vil placebo være en akseptabel komparator i 2. linje og senere.</u>
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	Kreft i galleblære- og galleganger er en sjelden kreftform med dårlig prognose og få effektive behandlingsmuligheter i lokalavansert og metastatisk setting. På bakgrunn av dette vil nye behandlingsmetoder med selv små forbedringer i overlevelse være meningsfulle for pasientgruppen. Dersom overnevnte metode godkjennes vil den kunne komme inn som et godt <u>alternativ til eventuell kjemoterapi i 2. linje hos de pasientene som har IDH-1 mutasjon i kreftcellene.</u>
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Det er ca 150 pasienter per år i Norge som får galleblærekreft eller gallegangskreft. Det finnes flere undergrupper av gallegangskreft (intrahepatiske, hilære- og distale

	ekstrahepatiske). <u>Den aktuelle metoden er kun aktuell for pasienter med IDH-1 mutasjon i svulstvevet. Mutasjonen er mest vanlig i intrahepatiske cholangiocarcinomer og finnes hos ca 13% av disse (Lancet Oncol 2020; 21: 796-807.)</u> Kirurgi er eneste kurative behandlingsmodalitet og under 1/3 er aktuelle for operasjon. Blant dem som opereres med kurativt siktemål er det kun 20-45% 5-årsoverlevelse slik at opp mot 90 % av pasientene i diagnosegruppen vil måtte vurderes for palliativ og livsforlengende behandling. Basert på alder og ev. komorbiditet ved diagnostetidspunktet vil likevel antall pasienter aktuelle for systemisk tumorrettet behandling være relativt lavt, og antallet vil være enda lavere i 2. linjes setting.
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	-FDA Approval august 2021 -Innføring av metoden vil forandre tilgang til molekylærpatologi/mutasjonsanalyser på behandlende sykehus.

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

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
Haukeland Universitetssjukehus	Avd. for kreftbehandling og medisinsk fysikk	Inger Marie Løes, Overlege PhD

Innspill om test av mutasjon innhentet via mail i etterkant (17.10.2022). Referert muntlig i Bestillerforum 18.10.2022:

I følge analyseoversikten.no så har vi analyse for IDH1 og IDH2: <https://analyseoversikten.no/analyser/1134>

Det er mulig å teste for spesifikke mutasjoner i IDH1/2 ved hjelp av Sangersekvensering i tillegg til at disse gena også inngår i genpanela som vert analyserte ved NGS ved mange ulike kreftformer.

Analysene er altså etablerte og gjerast i Noreg i dag (i alle fall ved universitetssjukehusa), men per i dag vert dei ikkje utført rutinemessig (men ofte likevel etter individuell vurdering) hos denne pasientgruppa pga at det ikke er godkjente medikament tilgjengelig dersom vi finn noko.

Dersom nevnte medikament (eller andre som krev spesifikke molekylærpatologiske forandringar) vert godkjent innført for ei ny pasientgruppe vil det altså medføre behov for auka analysekapasitet, men ikkje for nye analysemetodar. I dette tilfellet er imidlertid pasiengruppa liten, og mange vert testa uansett, så eg trur ikkje endringa vert veldig stor.

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2022_129

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn: Sissi Espetvedt
E-post: Sissi.Leyell.Espetvedt@helsedir.no
Tlf.: 412 20 891

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.11.2019

NEI ☐

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

Ny indikasjon endrer ikke finansieringsansvar

Saksnummer 183-22 Oppsummering fra sekretariatet

ID2022_120 Pembrolizumab (Keytruda) til behandling av microsatellite instability-high (MSI-H) eller mismatch repair deficient (dMMR) endometrie-, mage-, galle-, tynntarm- eller tykktarmskreft fra andrelinje (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Indikasjonsutvidelse. Har MT i Norge og EU, og innført i USA av FDA.
- Legemiddelform: Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.
- Pembrolizumab er et humanisert monoklonalt antistoff som er rettet mot overflatereseptoren PD-1 (programmed cell death-1) (PD-1 og PD-L1 hemmer).
- Metoden favner om fem ulike krefttyper: endometrie-, mage-, galle-, tynntarm- eller tykktarmskreft, med høyt uttrykk av microsatellite instability-high (MSI-H) eller mismatch repair deficient (dMMR).
- Pasientgrunnlaget for metoden er svært usikker.
- Behandlinger med MSI-H eller dMMR svulster:
 - o Dostarlimab: endometriekreft ([ID2020_086](#) under metodevurdering)
 - o Pembrolizumab: kolorektalkreft i 1. linje ([ID2020_078](#) innført av Beslutningsforum 17.01.2022)
 - o Ipilimumab kombinert med nivolumab: tykktarmkreft i 2. linje. ([ID2020_103](#) bestilt metodevurdering).
 - o Per tid ingen behandlinger anbefalt for MSI-H eller dMMR svulster spesifikt i mage-, galle- eller tynntarmskreft. Dagens behandling derfor på linje med primærkreftbehandling.
- Identifisert to kliniske fase II studier med tidsperspektiv til ferdige resultater hhv. februar 2021 og juni 2026 (publikasjon foreligger).
- Legemiddelverket forslår en forenklet metodevurdering.

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:

Helse Vest RHF: Ingen innspill.

Helse Nord RHF: Ingen innspill.

Helse Sør-Øst RHF: Ingen innspill.

Helse Midt Norge RHF: Ingen innspill.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Nasjonale faglige retningslinjer kan bli påvirket. Ser behov for hurtig metodevurdering. Hdir støtter utvidelse av indikasjon for alle MSI-H svulster.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret er plassert hos RHF-ene siden 01.05.2017.

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Pembrolizumab (Keytruda) til behandling av microsatellite instability-high (MSI-H) eller mismatch repair deficient (dMMR) endometrie-, mage-, galle-, tynntarm- eller tykktarmskreft fra andrelinje

1.1 Oppsummering*

Metoden omfatter en indikasjonutvidelse. Metoden har fått MT i Norge og EU etter vurdering av det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA), og er innført i USA av US Food and Drug Administration (FDA) (1).

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: L01XC18

Virkestoffnavn:
Pembrolizumab

Handelsnavn: Keytruda

Legemiddelform:
Konsentrat til
infusjonsvæske, oppløsning

MT-søker/innehaver: Merck
Sharp & Dohme (MSD) (1)

1.3 Metodetype

- ☒ Legemiddel
☐ Annet:

1.4 Tag (merknad)

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

1.5 Finansieringsansvar

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

1.6 Fagområde

Kreftsykdommer

1.7 Bestillingsanbefaling

Metodevurderinger

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

Kommentar:

1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

Kommentar:

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

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Metoden favner om fem ulike krefttyper (endometrie-, mage-, galle-, tynntarm-, eller tykktarmskreft) med høyt uttrykk av microsatellite instability-high (MSI-H) eller mismatch repair deficient (dMMR). MSI-H eller dMMR kreft oppstår når det genetiske materialet ikke fungerer som det skal med hensyn til reparasjon og dannelsen av DNA. Når et cellereparasjonssystem slutter å fungere, begynner feil i DNA å samle seg og kan forårsake kreft. Kreft med MSI-H/dMMR er vanligvis preget av en høy mutasjonsbelastning og tumorspesifikk neoantigen-belastning mediert av MSI og vanlige defekter i MMR, og kan demonstrere svært oppregulert uttrykk av PD-1 og PD-L1, så vel som andre immunkontrollpunkter, og dermed gi en vitenskapelig begrunnelse for PD-1-blokade med pembrolizumab for behandling av pasienter med MSI-H-kreft. Den prognostiske effekten av MSI-H/dMMR status varierer etter tumortype og stadium (2).

Frekvensen av MSI-H er rapportert til å være fra under 3 % til om lag 10 % hos de ulike krefttypene (2). Pasientgrunnlaget for denne metoden er derfor svært usikkert.

Dagens behandling

De eneste godkjente metodene for behandling av pasienter med MSI-H eller dMMR-svulster er dostarlimab (Jemperli) til behandling av endometriekreft (EC) som har utviklet seg under eller etter tidligere behandling med et platinaholdig regime, pembrolizumab til behandling av tykktarmskreft i første behandlingslinje og Ipilimumab (Yervoy) kombinert med Nivolumab (Opdivo) til behandling av tykktarmskreft i andre behandlingslinje. Jemperli og Yervoy/ Opdivo er under metodevurdering og følgelig ikke innført til bruk, mens pembrolizumab er innført til bruk av Nye metoder (for status se [NyeMetoder](#) ID2020_086, ID2020_103 og ID2020_078). Det er for tiden ingen behandlinger anbefalt for behandling av MSI-H eller dMMR-svulster spesifikt i mage-, galle-, eller tynntarmskreft. Dagens behandling er derfor hovedsakelig på linje med primærkreftbehandlingen og kan bestå av operasjon, kjemoterapi, radioterapi, hormonterapi, immunterapi og eller/måltrettet medikamentell behandling.

Virkningsmekanisme

Pembrolizumab er et humanisert monoklonalt antistoff som bindes til programmert celledød-1 (PD-1)-reseptoren og blokkerer interaksjonen med ligandene PD-L1 og PD-L2. PD-1-reseptoren er en negativ regulator av T-celle-aktivitet, som er vist å være involvert i kontroll av T-cellenes immunrespons. Pembrolizumab forsterker T-celleresponsen (inkludert antitumorresponsen) ved å blokkere bindingen av PD-1 til PD-L1 og PD-L2, som er uttrykt i antigenpresenterende celler, og mulig uttrykt i tumorceller eller andre celler i tumorens mikromiljø (3). Pembrolizumab antas å kunne hjelpe immunsystemet og gjenkjenne kreftceller med MSI-H/ dMMR slik at immunsystemet kan angripe kreftcellene.

Tidligere godkjent indikasjon

Pembrolizumab monoterapi er fra før indisert som førstelinjebehandling av voksne med MSI-H eller dMMR metastatisk kolorektalkreft.

Pembrolizumab er også godkjent til behandling av en rekke andre kreftformer med faste tumorer, blant annet melanom, ikke-småcellet lungekreft og urotelialt karsinom. For fullstendig omtale av tidligere godkjente indikasjoner for pembrolizumab, se preparatomtalen til Keytruda (3).

Ny indikasjon

KEYTRUDA som monoterapi er indisert til behandling for følgende MSI-H- eller dMMR- tumorer hos voksne med:

- inoperabel eller metastatisk kolorektalkreft etter tidligere fluoropyrimidin-basert kombinasjonsbehandling,
- avansert eller tilbakevendende endometriekarsinom, som har sykdomsprogresjon under eller etter tidligere behandling med platinabasert kjemoterapi og som ikke er kandidater til kurativ kirurgi eller stråling,
- inoperabel eller metastatisk kreft i -mage-, -tynntarm eller -galle som har sykdomsprogresjon under eller etter minst en tidligere behandling

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

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

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

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

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter med avansert eller metastatisk kolorektal carcinoma med lokalt bekreftet MMR deficient or MSI-H status som tidligere har blitt behandlet med standardterapi eller systemisk behandling (n=124)	Pembrolizumab 200 mg intravenøst (IV) hver 3. Uke (Q3W) inntil ca. 4 år	Ingen	Objektiv responsrate etter RECIST 1.1 <u>Relevante sekundærutfallsmål:</u> - Progresjonsfri overlevelse - Total overlevelse	NCT02460198 KEYNOTE-164 Fase II studie	Februar 2021
Voksne pasienter med avansert, solid tumor av ulike kreftformer* som har feilet på minst en tidligere systemisk behandling (n=1 595)	1. pembrolizumab 200 mg IV Q3W inntil ca. 2 år 2. 400 mg IV hver 6. uke (Q6W) inntil ca. 2 år	Ingen	Objektiv responsrate etter RECIST 1.1 <u>Relevante sekundærutfallsmål:</u> - Progresjonsfri overlevelse - Total overlevelse	NCT02628067 KEYNOTE-158 Fase II studie	Juni 2026 Publikasjon foreligger

*En av følgende:

- Anal Squamous Cell Carcinoma
- Biliary Adenocarcinoma (gallbladder or biliary tree (intrahepatic or extrahepatic cholangiocarcinoma) except Ampulla of Vater cancers)
- Neuroendocrine Tumors (well- and moderately-differentiated) of the lung, appendix, small intestine, colon, rectum, or pancreas
- Endometrial Carcinoma (sarcomas and mesenchymal tumors are excluded)
- Cervical Squamous Cell Carcinoma
- Vulvar Squamous Cell Carcinoma
- Small Cell Lung Carcinoma
- Mesothelioma
- Thyroid Carcinoma
- Salivary Gland Carcinoma (sarcomas and mesenchymal tumors are excluded)
- Any advanced solid tumor, with the exception of colorectal carcinoma (CRC), which is Microsatellite Instability (MSI)-High (MSI-H) OR
- Any advanced solid tumor (including Colorectal Carcinoma [CRC]) which is Mismatch Repair Deficient (dMMR)/MSI-H in participants from mainland China who are of Chinese descent. (CRC participants will have a histologically proven locally advanced unresectable or metastatic CRC which is dMMR/MSI-H that has received 2 prior lines of therapy.) OR
- Any advanced solid tumor that has failed at least one line of therapy and is TMB-H (≥ 10 mut/Mb, F1CDx assay), excluding dMMR/MSI-H tumors.

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	Metoden er foreslått til nasjonal vurdering for en rekke andre indikasjoner (for status se NyeMetoder).
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	Ingen relevante identifisert.
Metodevarsel	Det foreligger minst et internasjonalt metodevarsel (1).

4. Referanser

1. Pembrolizumab: Specialist Pharmacy Service. [hentet: 01. september 2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/pembrolizumab/>
2. Assessment report Keytruda. Procedure No. EMEA/H/C/003820/II/0109: Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), European medicines agency. 24. Mars 2022. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0109-epar-assessment-report-variation_en.pdf
3. Preparatomtale: Keytruda, Statens legemiddelverk [hentet 07. september 2021]. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_no.pdf

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
16.09.2022	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

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

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2022_120

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

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

[Nasjonalt handlingsprogram for magekreft](#) (28.09.2021)
[Nasjonalt handlingsprogram for tynntarmskreft](#) (30.06.2017, under revisjon)
[Nasjonalt handlingsprogram for tykk- og endetarmskreft](#) (20.05.2022)
[Nasjonalt handlingsprogram for gynekologisk kreft](#) (28.06.2021)

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

Vi støtter utvidelse av indikasjon for alle MSI-H svulster.

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

Navn:
 Magekreft: Seniorrådgiver Borghild Svorken
 Tykk- og endetarmskreft: Seniorrådgiver Borghild Svorken
 Tynntarmskreft: Seniorrådgiver Kaja Fjell Jørgensen
 Gynekologisk kreft: Seniorrådgiver Trude Andreassen
 E-post: borghild.svorken@helsedir.no kaja.fjell.jorgensen@helsedir.no trude.andreassen@helsedir.no
 Tlf.: Borghild: 98822164

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.5.2017 NEI ☐

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

Finansieringsansvaret for legemidlet er overført, ny indikasjon endrer ikke dette

Saksnummer: 184-22.

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder
Dato:	10.10.2022

Oppdrag: ID2020_010 Durvalumab (Imfinzi) i kombinasjonsbehandling med kjemoterapi til behandling av voksne med småcellet lungekreft, utbredt sykdom. Forslag til endring av løp. Innspill fra firma.

Hva saken omhandler i korte trekk

-Firma kommer med innspill om å endre nåværende oppdrag fra en hurtig metodevurdering (løp C) til en forenklet metodevurdering (løp A).

-Firma viser til at Atezolizumab (Tezentriq) har vært i bruk siden 01.11.2021 for tilsvarende indikasjon, ID2019_044, og at det i rammeavtalen (LIS2207) nå står beskrevet hvordan en konkurranseutsetting mellom atezolizumab og durvalumab kan se ut.

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

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

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

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

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

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

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

1.Hvilken metode gjelder innspillet?	
Metodens ID nummer*:	ID2020_010
Metodens tittel:	Durvalumab (Imfinzi) i kombinasjon med etoposid og platinum-basert kjemoterapi til behandling av voksne med småcellet lungekreft, utbredt sykdom (SCLS-ED)

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

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Navn	Reidun Os Husteli
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	AstraZeneca
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	reidunos.husteli@astrazeneca.com

3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)
Durvalumab (Imfinzi) er en PD-L1 hemmer som i kombinasjon med etoposid og enten karboplatin eller cisplatin har markedsført indikasjon for førstelinjebehandling av voksne pasienter med utbredt småcellet lungekreft (ES-SCLC, også skrevet SCLC-ED). Bestillerforum bestilte 30.03.2020 en hurtig metodevurdering av Imfinzi (Løp C)¹ for indikasjonen (ID2020_010). Effekt og sikkerhet av Imfinzi er studert i en RCT studie i fase III (CASPIAN²). Etter vedtaket i Bestillerforum er det blitt publisert 3 års data på OS og PFS, som dokumenterer nytten av Imfinzi for denne pasientgruppen^{3,4}.

For førstelinjebehandling av voksne pasienter med ES-SCLC har en annen PD-L1 hemmer, atezolizumab (Tezentriq), vært i bruk siden 01.11.2021 for tilsvarende indikasjon, ref [ID2019_044](#). Det er i bilag 6 til rammeavtalen (LIS2207) beskrevet hvordan en konkurranseutsetting mellom atezolizumab og durvalumab kan se ut.

Med bakgrunn i at konkurranseutsetting allerede er beskrevet for denne indikasjonen, foreslår AstraZeneca en endring av løp for ID2020_010; hvor det gjøres en forenklet metodevurdering (A-løp) i stedet for en hurtig metodevurdering (C-løp).

Nærmere informasjon om metoden og innspill til PICO*

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

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

Er metoden i bruk utenom kliniske studier i dag: Nei, Imfinzi er ikke innført for ES-SCLC, men Tecentriq⁴ er innført for tilsvarende indikasjon.
Fra hvilket tidspunkt har den vært i bruk: Vedtak for Imfinzi i beslutningsforum 21.10.2019 for en annen indikasjon: lokalavansert, inoperabel NSCLC.
Hvor er eventuelt metoden i bruk: N/A

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

For pasienter diagnostisert med småcellet lungekreft med utbredt sykdom (ES-SCLC).

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

Relevant behandlingsalternativ er atezolizumab i kombinasjon med platinumbasert kjemoterapi og etoposid, per nasjonalt handlingsprogram for lungekreft og nåværende avtale om konkurranseutsetting. Konkurranseutsetting er allerede beskrevet for durvalumab og atezolizumab for den aktuelle indikasjonen

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

Resultater for progresjonsfri overlevelse og totaloverlevelse er aktuelle for pasientpopulasjonen.

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: N/A

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:

MT i EMA 23 juli 2020⁵

10. Andre kommentarer

Referanser:

1: <https://nyemetoder.no/metoder/durvalumab-imfinzi-indikasjon-ii>

2: Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, et al. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2019;394(10212):1929-1939. doi:10.1016/S0140-6736(19)32222-6

[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(19\)32222-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(19)32222-6/fulltext)

3: Goldman JW, Dvorkin M, Chen Y, et al. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide alone in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): updated results from a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021;22(1):51-65. doi:10.1016/S1470-2045(20)30539-8

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1470204520305398>

4: Paz-Ares, L., et al., Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer: 3-year overall survival update from CASPIAN. ESMO Open, 2022. 7(2): p. 100408.

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:

AstraZeneca som er eier av markedsføringstillatelsen på aktuelt produkt, leverer innspill.

Saksnummer: 185-22

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder og Statens legemiddelverk
Dato:	10.10.2022

Presisering av navn på metoder og oppdrag fra Bestillerforum: ID2019_122, ID2020_074, ID2021_046, ID2021_100. Notat fra Statens legemiddelverk og Sekretariatet for Nye metoder.

Hva saken omhandler i korte trekk

Det kan gjennom MT-prosessen bli endringer i den indikasjon som firma først søkte om markedsføringstillatelse (MT) på og den indikasjon som blir godkjent. Det er behov for å presisere navn på metoder/oppdrag slik at det er tydelig hva som er til vurdering. Orienterer Bestillerforum for nye metoder her om at følgende presisering(er) er foretatt:

Følgende bestilling/-er har fått oppdatert indikasjonsordlyd ved MT-godkjennelse:

ID2019_122 Karfilzomib (Kyprolis) i kombinasjon med daratumumab og deksametason til behandling av myelomatose hos voksne som har mottatt minst én tidligere behandling

Beslutning i Bestillerforum for nye metoder (30.03.2020 og oppdatert 25.10.2021)

Generelt ønsker ikke Bestillerforum å avgrense metodevurderinger til kun en subgruppe allerede på oppdragstidspunktet. Det er ønskelig at metodevurderinger følger den indikasjon det er søkt om markedsføringstillatelse for. Det bør leveres en helseøkonomisk analyse basert på godkjent indikasjon (her total ITT populasjon) og eventuelt en tilleggsanalyse basert på den foreslåtte subgruppen.

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder opprettholder bestillingen for ID2019_122: En hurtig metodevurdering med kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for daratumumab (Darzalex), karfilzomib (Kyprolis) og deksametason som kombinasjonsbehandling ved tilbakefall av myelomatose. Innenfor oppdraget kan det eventuelt utarbeides en subgruppeanalyse for daratumumab (Darzalex), karfilzomib (Kyprolis) og deksametason som kombinasjonsbehandling til pasienter som har fått tilbakefall av myelomatose og som tidligere har mottatt behandling med lenalidomid.

Dette ble 05.10.2022 endret / presisert til:

Generelt ønsker ikke Bestillerforum å avgrense metodevurderinger til kun en subgruppe allerede på oppdragstidspunktet. Det er ønskelig at metodevurderinger følger den indikasjon det er søkt om markedsføringstillatelse for. Det bør leveres en helseøkonomisk analyse basert på godkjent indikasjon (her total ITT populasjon) og eventuelt en tilleggsanalyse basert på den foreslåtte subgruppen.

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder opprettholder bestillingen for ID2019_122: En hurtig metodevurdering med kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for karfilzomib (Kyprolis) i kombinasjon med daratumumab og deksametason til behandling av myelomatose hos voksne som har mottatt minst én tidligere behandling. Innenfor oppdraget kan det eventuelt utarbeides en subgruppeanalyse for daratumumab (Darzalex), karfilzomib (Kyprolis) og deksametason som kombinasjonsbehandling til pasienter som har fått tilbakefall av myelomatose og som tidligere har mottatt behandling med lenalidomid.

ID2020_074 Cannabidiol (Epidyolex) som adjuvant behandling av anfall i forbindelse med tuberøs sklerose-kompleks (TSC) hos pasienter som er 2 år og eldre

Beslutning i Bestillerforum for nye metoder (26.10.2020)

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for Cannabidiol (Epidyolex) som tilleggsbehandling av anfall assosiert med kompleks tuberøs sklerose.

Dette ble 05.10.2022 endret / presisert til:

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for Cannabidiol (Epidyolex) som adjuvant behandling av anfall i forbindelse med tuberøs sklerose-kompleks (TSC) hos pasienter som er 2 år og eldre

ID2021_046 Odevixibat til behandling av progressiv familiær intrahepatisk kolestase (PFIC) hos pasienter på 6 måneder eller eldre.

Beslutning i Bestillerforum for nye metoder (22.03.2021)

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

Dette ble 05.10.2022 endret / presisert til:

En forenklet metodevurdering med en oppsummering av effekt og sikkerhet (D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for odevixibat til behandling av progressiv familiær intrahepatisk kolestase (PFIC) hos pasienter på 6 måneder eller eldre. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

ID2021_100 Eptinezumab som profylakse mot migrene hos voksne som har minst 4 migrenedager per måned.

Beslutning i Bestillerforum for nye metoder (30.08.2021)

En forenklet metodevurdering med en vurdering av effekt og sikkerhet (B) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for eptinezumab til profylakse mot migrene hos voksne pasienter. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

NYE METODER

Dette ble 05.10.2022 endret / presisert til:

En forenklet metodevurdering med en vurdering av effekt og sikkerhet (B) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for eptinezumab som profylakse mot migrene hos voksne som har minst 4 migrenedager per måned. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Saksnummer: 186-22.

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder
Dato:	10.10.2022

Oppfølging av oppdrag fra Helse- og omsorgs departementet (HOD) etter Evalueringen

Hva saken omhandler i korte trekk

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

Saksnummer: 187-22.

Eventuelt