

Innkalling til møte i Bestillerforum for nye metoder

- Sted:** Video-/telefonkonferanse
- Tidspunkt:** Mandag 25. oktober kl. 13:15-13:15
- Deltakere:** Helse Midt-Norge RHF v/Leder i Bestillerforum Konstituert fagdirektør Henrik Sandbu
Helse Sør-Øst RHF v/ Fagdirektør Jan Frich
Helse Vest RHF v/Fagdirektør Baard-Christian Schem
Helse Nord RHF v/ Fagdirektør Geir Tollåli
Helsedirektoratet v/ Seniorrådgiver Ingvild Grendstad
Helsedirektoratet v/ Seniorrådgiver Hege Wang
Folkehelseinstituttet v/ Avdelingsdirektør Martin Lerner
Folkehelseinstituttet v/ Fungerende fagdirektør Kjetil G. Brurberg
Statens legemiddelverk v/ Seniorrådgiver Camilla Hjelm
Statens legemiddelverk v/ Seniorrådgiver Hilde Røshol
Statens legemiddelverk v/ Seniorrådgiver Kirsti Hjelme
Direktoratet for strålevern og atomsikkerhet v/ Fagdirektør Eva Friberg
Sykehusinnkjøp HF, v/ Avdelingsleder Runar Skarsvåg
Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler v/ Fagsjef Asbjørn Mack
Helse Sør-Øst RHF, v/ Prosjektdirektør Ole Tjomsland
Helse Vest RHF v/ Rådgiver Marianne Saugestad
Helse Nord RHF v/ Rådgiver Hanne Husom Haukland
Helse Midt-Norge RHF v/ Seniorrådgiver Gunn Fredriksen
Brukerrepresentant Øystein Kydland
- Kopi:** Randi Midtgard Spørck, fagdirektørsekretariatet, Helse Nord RHF
Barbra Schjoldager Frisvold, Sekretariatet Nye metoder
Ellen Nilsen, Sekretariatet Nye metoder
Helene Örthagen, Sekretariatet Nye metoder
Karianne Mollan Tvedt, Sekretariatet Nye metoder
Michael Vester, Sekretariatet Nye metoder

Agenda:

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

Saksnummer	Sakstittel	Type sak
Sak 189-21	Protokoll fra møte 27. september 2021.	<i>Til godkjenning.</i>
Sak 190-21	Metodevarsel: ID2021_114 Axicabtagene ciloleucel (Yescarta) til behandling av residivert eller refraktær follikulært lymfom etter tre eller flere systemiske behandlinger.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 191-21	Metodevarsel: ID2021_115 Brexucabtagene autoleucel (Tecartus) til behandling av voksne med residivert eller refraktær akutt lymfoblastisk B-celleleukemi.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 192-21	Metodevarsel: ID2021_116 Sekukinumab (Cosentyx) til behandling av barneleddgikt hos barn over 2 år.	<i>Til drøfting.</i>

NYE METODER

Sak 193-21	Metodevarsel: ID2021_117 Somatrogen til behandling av veksthormonmangel hos barn.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 194-21	Metodevarsel: ID2021_118 Eptacog beta til å behandle og forhindre blødning hos pasienter med hemofili A og B som har antistoff mot faktor VIII eller IX.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 195-21	Metodevarsel: ID2021_119 Avapritinib (Ayvakyt) til behandling av avansert systemisk mastocytose.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 196-21	Metodevarsel: ID2021_120 Pembrolizumab (Keytruda) som adjuvant behandling etter kirurgi hos voksne med nyrecellekarsinom.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 197-21	Metodevarsel: ID2021_121 Dupilumab (Dupixent) til behandling av alvorlig astma med type 2-inflammasjon hos barn fra 6 til 11 år.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 198-21	Metodevarsel: ID2021_122 Anakinra (Kineret) til behandling av covid-19 hos voksne med pneumoni og risiko for å utvikle alvorlig respirasjonssvikt.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 199-21	Oppdrag: ID2021_105 Ventilasjon av operasjonsstuer - Hvilken type ventilasjon er best i operasjonsstuer for å redusere postoperative infeksjoner. Oppfølging fra Bestillerforum 27.09.2021.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 200-21	Oppdrag ID2019_122 Karfilzomib (Kyprolis), daratumumab (Darzalex) og deksametason som kombinasjonsbehandling ved tilbakefall av myelomatose. Innspill fra firma.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 201-21	Presisering av oppdrag fra Bestillerforum til Statens legemiddelverk. ID2020_076, ID2020_039. Notat fra Sekretariatet for Nye metoder	<i>Til orientering.</i>
Sak 202-21	Eventuelt	

Bestillerforum for nye metoder

27.09.2021

man 27 september 2021, 12:00 - 13:15

Digitalt

Deltakere

Baard-Christian Schem, Geir Tollåli, Jan Frich, Henrik Andreas Sandbu, Hege Wang, Ingvild Grendstad, Asbjørn Mack, Camilla Hjelm, Hilde Røshol, Kirsti Hjelme, Kjetil Brurberg, Martin Lerner, Eva Godske Friberg, Øystein Kydland, Gunn Fredriksen, Hanne Husom Haukland, Ole Tjomsland, Marianne Saugestad, Ellen Nilsen, Michael Vester, Barbra Schjoldager Frisvold, Karianne Mollan Tvedt, Helene Orthagen

Fraværende: Runar Skarsvåg

Møteprotokoll

Innkalling med agenda

Sak 170-21 Protokoll fra møte 30. august 2021. Til godkjenning.

Beslutning

Protokoll fra møtet 30.08.2021 ble godkjent. Protokollen er publisert.

Sak 171-21 Forslag: ID2021_102 Molekylær genprofilanalyse (Oncotype DX) for å predikere nytten av kjemoterapi ved HR+, HER2-tidlig stadium invasiv brystkreft. Til drøfting.

Det er behov for å kunne se metoder på området i sammenheng, og det er generelt ikke ønskelig med monopolsituasjoner.

I henhold til etablert praksis involverer Folkehelseinstituttet (FHI) fageksperter i metodevurderingsarbeidet når dokumentasjonspakke er levert. FHI kommer tilbake til Bestillerforum for nye metoder hvis firma ikke har levert inn dokumentasjon seks måneder etter at oppdraget er gitt.

Beslutning

En hurtig metodevurdering gjennomføres ved Folkehelseinstituttet for molekylær genprofilanalyse (Oncotype DX) for å predikere nytten av kjemoterapi ved HR+, HER2-tidlig stadium invasiv brystkreft. Folkehelseinstituttet vurderer hensiktsmessig oppsett av metodevurderingen med tanke på at den skal kunne brukes som beslutningsstøtte, og tar kontakt med oppdragsgiver underveis i metodevurderingsarbeidet ved behov for eventuelle avklaringer.

Sak 172-21 Forslag: ID2021_104 Cytarabin / Daunorubicin (Vyxeos Liposomal) til behandling av voksne med nylig diagn, terapielatert akutt myelogen leukemi (t-AML) eller AML med myelodysplasirelaterte forandringer (AML-MRC). Revurd. Til drøfting.

Innsendt helseøkonomisk analyse fra firma må være i tråd med de tilbakemeldingene som ble gitt av Statens legemiddelverk sist gang saken ble vurdert: Se metodevurdering for ID2018_063 for utfyllende informasjon om tilbakemeldingene firma fikk i forbindelse med den forrige utredningen.

Beslutning

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for cytarabin/daunorubicin (Vyxeos Liposomal) til behandling av voksne med nylig diagnostisert, terapielatert akutt myelogen leukemi (t-AML) eller AML med myelodysplasirelaterte forandringer (AML-MRC). Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 173-21 Forslag: ID2021_105 Ventilasjon av operasjonsstuer - Hvilken type ventilasjon er best i operasjonsstuer for å redusere postoperative infeksjoner. Til drøfting.

Det ble kommentert at utfall bør begrenses til faktiske infeksjoner.

Det ble også kommentert at det er behov for å se ventilasjon i sammenheng med flere faktorer, for eksempel logistikk og bekledning av personell.

Dette er ikke en metode som medfører behandling eller oppfølging av pasienter. Det ble drøftet rundt hvilken beslutningsvei som er den mest hensiktsmessige i dette tilfellet.

Sykehusbygg HF er eid av alle de fire helseregionene og er en ressursleverandør for sykehuseiere. Sykehusbygg HF bør være koblet tett på gjennom dette metodevurderingsarbeidet.

Beslutning

En metodevurdering gjennomføres ved Folkehelseinstituttet med involvering av ekspertise fra Sykehusbygg HF. Fagdirektørene tar ansvar for å sikre nødvendig deltagelse fra Sykehusbygg HF i arbeidet. Saken tas opp igjen på Bestillerforum sitt møte 25. oktober 2021 for diskusjon av type og innretning på metodevurderingen.

Sak 174-21 Metodevarsel: ID2021_106 Vokselotor til behandling av hemolytisk anemi hos pasienter 12 år og eldre med sigdcellesykdom. Til drøfting.

Beslutning

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for vokselotor til behandling av hemolytisk anemi hos pasienter 12 år og eldre med sigdcellesykdom. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 175-21 Metodevarsel: ID2021_107 Amivantamab til behandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med EGFR ekson 20 innsettingsmutasjon. Til drøfting.

Bestillerforum for nye metoder ville foretrukket en kostnad-nytte vurdering (løp C), men de kliniske effektdataene er ikke tilstrekkelige for en slik analyse.

Det er uklart om bruken av legemiddelet vil avhenge av spesifikke kommersielle tester.

Beslutning

En forenklet metodevurdering med en vurdering av effekt og sikkerhet (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for amivantamab til behandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med EGFR ekson 20 innsettingsmutasjon. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Statens legemiddelverk og Folkehelseinstituttet kommer tilbake til Bestillerforum for nye metoder dersom metodevurderingen av legemiddelet avdekker behov for et separat oppdrag på diagnostikk.

Sak 176-21 Metodevarsel: ID2021_108 Sotorasib til behandling av lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft med KRAS G12C-mutasjon. Til drøfting.

Innspill fra fagmiljø tilsier at det ikke er påkrevet med et nytt testregime.

Innsendt analyse bør baseres på data fra den pågående fase III-studien for sotorasib til den aktuelle indikasjonen.

Beslutning

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for sotorasib til behandling av lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft med KRAS G12C-mutasjon. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 177-21 Metodevarsel: ID2021_109 Sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprevir (Vosevi) til behandling av kronisk hepatitt C-virus (HCV) infeksjon hos pasienter fra 12 år og eldre, eller som veier minst 30 kg. Til drøfting.

Metoden gjelder en utvidelse av indikasjonen til å omfatte barn.

Beslutning

Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS for sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprevir (Vosevi) til behandling av kronisk hepatitt C-virus (HCV) infeksjon til pasienter under 18 år som veier minst 30 kg.

Sak 178-21 Metodevarsel: ID2021_110 Teriflunomid (Aubagio) til behandling av barn og ungdom (10-18 år) med relapserende remitterende multipel sklerose. Til drøfting.

Metoden gjelder en utvidelse av indikasjonen til å omfatte barn.

Beslutning

Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS for teriflunomid (Aubagio) til behandling av barn og ungdom (10-18 år) med relapserende remitterende multipel sklerose (RRMS).

Sak 179-21 Metodevarsel: ID2021_093 Tofacitinib (Xeljanz) til behandling av aktiv ankyloserende spondylitt hos voksne som ikke har respondert tilfredsstillende på konvensjonell behandling. Til drøfting. Utsatt fra forrige møte.

Beslutning

En forenklet metodevurdering med en vurdering av effekt og sikkerhet (løp B) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for tofacitinib (Xeljanz) til behandling av aktiv ankyloserende spondylitt hos voksne som ikke har respondert tilfredsstillende på konvensjonell behandling. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 180-21 Metodevarsel: ID2021_095 Risankizumab (Skyrizi) til behandling av voksne med aktiv psoriasisartritt. Til drøfting. Utsatt fra forrige møte.

Beslutning

En forenklet metodevurdering med en vurdering av effekt og sikkerhet (løp B) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for risankizumab (Skyrizi) til behandling av voksne med aktiv psoriasisartritt. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 181-21 Håndtering av ulike oppdrag med Ibrutinib til førstelinjebehandling av pasienter med KLL: ID2016_002, ID2019_026, ID2020_033 og ID2020_035. Notat fra Statens legemiddelverk. Til drøfting.

For at dagens gjeldende bestillinger i større grad skal samsvare med behovene for dokumentasjon på fagfeltet og gjeldende indikasjonsordlyd for ibrutinib til tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL), ser Bestillerforum for nye metoder behov for å gjøre noen endringer i oppdrag.

Oppdrag ID2016_002: Oppdraget opprettholdes uendret.

Oppdrag ID2020_033: Oppdraget opprettholdes uendret.

Beslutning

Oppdrag ID2020_035 oppdateres for å bli i henhold til gjeldende indikasjonsordlyd: En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte-vurdering (løp C) for ibrutinib (Imbruvica) som monoterapi eller i kombinasjon med rituksimab eller obinutuzumab i til voksne med ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL).

Oppdrag ID2019_026 avbestilles siden dette dekkes av oppdatert oppdrag ID2020_035.

Sak 182-21 ID2020_086 Dostarlimab til behandling av dMMR eller MSI-H endometriekreft. Innspill fra firma. Til drøfting.

Bestillerforum kan ikke forhåndsgodkjenne bruk av en konstruert kontrollarm i en hurtig metodevurdering ved bestillingstidspunktet slik som firma (GSK) etterlyser. Hvorvidt et datagrunnlag er egnet som en kontrollarm er en sentral del av selve metodevurderingen.

Statens legemiddelverk (SLV) informerte Bestillerforum om at de har vært i dialog med GSK og fått tilgang på informasjon fra et pasientregister og en oversikt over potensielle kliniske studier som eventuelt kunne benyttes til å etablere relativ effekt.

SLV mener at det utfra den foreløpige indirekte sammenlikningen basert på registerdata vil være vanskelig å separere effekten av dostarlimab fra effekten av pasientrelaterte/sykdomsrelaterte faktorer. Populasjonen i registeret skiller seg fra pasientene i studien med hensyn til alder, kreftsstadier og antall tidligere behandlingslinjer og det foreligger ikke data på mutasjonsstatus MSI-H (microsatellite instability-high). Det er stor andel «missing data» for flere viktige prognostiske faktorer. Basert på andre kilder (kliniske studier) identifisert i systematisk litteratursøk virker det heller ikke sannsynlig at det er mulig å identifisere en robust og relevant nok kontrollgruppe for målpopulasjonen.

Basert på disse vurderingene forslår SLV ovenfor Bestillerforum for nye metoder at bestillingen endres fra løp C til løp D.

Bestillerforum for nye metoder ville foretrukket en kostnad-nytte vurdering (løp C), men kliniske effektdata er ikke tilstrekkelige for en slik analyse.

Beslutning

En forenklet metodevurdering med en vurdering av effekt og sikkerhet (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for dostarlimab til behandling av dMMR (mismatch repair deficient) eller MSI-H (microsatellite instability-high) endometriekreft. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 183-21 ID2018_071 Lutetium 177 – PSMA - basert behandling av prostatakreft. Notat fra Folkehelseinstituttet. Til drøfting.

Innspill fra flere klinikere om at det ikke er ønskelig å utsette metodevurdering.

Metoden har ikke markedsføringstillatelse (MT) per dags dato. Prisbildet endrer seg sannsynligvis når denne foreligger, noe som vil påvirke arbeidet i metodevurderingen. Det foreligger heller ikke noen informasjon om at en MT-søknad er sendt til det Europeiske legemiddelverket (EMA).

Beslutning

Folkehelseinstituttet starter arbeidet med den fullstendige metodevurderingen så snart søknad om markedsføringstillatelse foreligger.

Sak 184-21 ID2018_049_Blodprøvebasert test ved preeklampsi - bruk hos gravide ved mistanke om preeklampsi (svangerskapsforgiftning). Oppfølging av beslutning fra Beslutningsforum for nye metoder. Notat fra Folkehelsinstituttet. Til drøfting.

Beslutning

Saken oversendes til de regionale helseforetakene ved fagdirektørene.

Sak 185-21 Brukerrepresentasjon i Bestillerforum og Beslutningsforum for nye metoder. Notat fra sekretariatet for nye metoder. Til drøfting.

For å styrke brukermedvirkning i Nye metoder er det hensiktsmessig å utvide til to brukerrepresentanter i både Bestillerforum og Beslutningsforum for nye metoder. Det er også pekt på behov for rullering av representantene annethvert år for å sikre kontinuitet.

Bestillerforum for nye metoder fatter beslutning om brukerrepresentasjon i Bestillerforum, og Beslutningsforum for nye metoder må gjøre tilsvarende for Beslutningsforum.

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder skal fremover ha to brukerrepresentanter. Brukerrepresentantene skal oppnevnes fra de regionale brukerutvalgene og skal oppnevnes fra hvert sitt regionale helseforetak. Representantene velges for en fireårsperiode, med rullering annethvert år. Sekretariatet for nye metoder følger opp beslutningen overfor brukerutvalgene slik at ytterligere en representant blir rekruttert.

Sekretariat for nye metoder sender saken til Beslutningsforum for nye metoder som tar stilling til brukerrepresentasjon i Beslutningsforum.

Sak 186-21 Webinarserie om Nye metoder. Notat fra sekretariatet for Nye metoder. Til orientering.

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder tar saken til orientering.

Sak 187-21 Presisering av oppdrag fra Bestillerforum til Statens legemiddelverk. ID2017_033, ID2020_067. Notat fra Sekretariatet for Nye metoder. Til orientering.

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder tar saken til orientering.

Sak 188-21 Eventuelt.

Folkehelseinstituttet har ferdigstilt retningslinje for innsending av dokumentasjonspakke og revidert mal for innsending av dokumentasjon. Retningslinjen har vært på ekstern høring og revidert versjon er nå klar. Retningslinje og mal kan gjenfinnes både fra Nye metoders (<https://nyemetoder.no/om-systemet/for-leverandorer>) og fra Folkehelseinstituttets (https://www.fhi.no/kk/metodevurdering/dokumentasjon_hurtigmetodevurdering/) nettsider.

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder tar saken til orientering.

Saksnummer 190-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_114 Axicabtagene ciloleucel (Yescarta) til behandling av residivert eller refraktær follikulært lymfom etter tre eller flere systemiske behandlinger (Metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Indikasjonsutvidelse. Under vurdering hos EMA. Har MT i USA. Tilkjent orphan drug designation.
- Legemiddelform: infusjonsvæske. Metoden gis som en enkelt intravenøs infusjon.
- Follikulært lymfom (FL) er en form for non-Hodgkins B-cellelymfom og kan være både indolent (langsomt voksende) eller aggressiv.
- En autolog T-celle immunterapi der pasientens egne T-celler hentes ut og genmodifiseres ved hjelp av en virusvektor til å uttrykke en kimær antigenreseptor (CAR) rettet mot CD19.
- Median debutalder for follikulære lymfom er rundt 60 år, og median levetid er over 20 år fra diagnosetidspunkt.
- Registrert 1128 nye pasienter med non-Hodgkin lymfom hos Kreftregisteret i 2019, hvorav follikulære lymfomer utgjør ca. 20%. Ifølge tall fra perioden 2011-2019 ble det gjennomsnittlig diagnostisert 222 pasienter med follikulært lymfom i Norge årlig.
- Identifisert en klinisk fase II studie estimert avsluttet i 2022.
- Legemiddelverket foreslår en hurtig metodevurdering.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

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

Helse Vest RHF: (Hele innspillet vedlagt)

Innspill fra fagmiljø: Det er klinisk behov for metoden og bør prioriteres for en metodevurdering da det er behov for bedre behandling til pasienter med refraktær FL / FL som er behandlet med flere linjer. Disse har dårlig prognose (forventet død) ved dagens tilgjengelig behandling. CAR-T behandling er gitt i flere studier (f.eks ZUMA 5 og ELARA) der det er vist meget gode og langvarige responser hos pasienter som har dårlig prognose med dagens tilgjengelige kjemoterapibaserte behandlinger. Det foreligger oppdatering fra EHA juni 2021 med data for median oppfølging på 23,3 mnd.

Samlet vurdering/prioritering: Metodevurdering anbefales.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med maligne lymfomer kan påvirkes. Ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 01.02.2018.

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Axicabtagene ciloleucel (Yescarta) til behandling av residivert eller refraktær follikulært lymfom etter tre eller flere systemiske behandlinger

1.1 Oppsummering*

Metoden omfatter en indikasjonutvidelse. Metoden har foreløpig MT kun i USA, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (1-3).

1.2 Kort om metoden	1.3 Metodetype	1.5 Finansieringsansvar	1.6 Fagområde
ATC-kode: L01X Virkestoffnavn: Axicabtagene ciloleucel Handelsnavn: Yescarta Legemiddelform: Infusjonsvæske, dispersjon MT-søker/innehaver: Kite Pharma EU B.V. (1-3)	☒ Legemiddel ☐ Annet: <i>diagnostikk/tester/medisinsk utstyr, prosedyre/organisatoriske tiltak</i> 1.4 Tag (merknad) ☐ Vaksine ☒ Genterapi ☐ Medisinsk stråling ☐ Companion diagnostics ☐ Annet:	☒ Specialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd: blåresept ☐ Kommune ☐ Annet:	Kreftsykdommer; Blod-beinmargs- og lymfekreft
1.7 Bestillingsanbefaling	1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering		
Metodevurderinger ☐ Fullstendig metodevurdering ☒ Hurtig metodevurdering (CUA) ☐ Forenklet vurdering ☐ Avvente bestilling ☐ Ingen metodevurdering Kommentar:	☒ Klinisk effekt relativ til komparator ☐ Juridiske konsekvenser ☒ Sikkerhet relativ til komparator ☐ Etske vurderinger ☒ Kostnader / Ressursbruk ☐ Organisatoriske konsekvenser ☒ Kostnadseffektivitet ☐ Annet Kommentar:		

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

*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

Lymfom er kreft i lymfesystemet, som er en del av kroppens immunforsvarssystem. Lymfom deles i hovedgruppene Hodgkin og non-Hodgkin lymfom (NHL) som igjen deles i flere undergrupper. Non-Hodgkin lymfom starter i lymfecellene (lymfocytter; en type hvite blodlegemer). Lymfocytter deler seg uhemmet og samler seg i visse deler av lymfesystemet som for eksempel i lymfeknutene (1).

Follikulært lymfom (FL) er en form for non-Hodgkins B-cellelymfom og kan være både indolent (langsomt voksende) eller aggressiv. Sykdommen affiserer typisk både perifere og sentrale lymfeknuter og hos 40 % benmarg. Pasientene er ofte symptomfrie i tidlige stadier, men kan blant annet få forstørrede lymfeknuter, B-symptomer (nattesvette, feber og vekttap) og nedsatt allmenntilstand.

Median debutalder for follikulære lymfom er rundt 60 år, og median levetid er over 20 år fra diagnosetidspunkt. I 2019 ble det registrert 1128 nye pasienter med non-Hodgkin lymfom hos Kreftregisteret hvorav follikulære lymfomer utgjør ca. 20%. Ifølge tall fra perioden 2011-2019 ble det gjennomsnittlig diagnostisert 222 pasienter med follikulært lymfom i Norge årlig (4,5).

Dagens behandling

Det foreligger nasjonale retningslinjer oppdatert i 2021. Ved lokalisert FL kan det gis strålebehandling lokalt med kurativ intensjon. De fleste pasientene har imidlertid utbredt, ikke-kurabel sykdom ved diagnosetidspunkt. Behandlingsindikasjon og terapivalg kan variere alt etter alder, klinikk, FLIPI-score (prognostisk faktor) og eventuelt senere behandlingsmuligheter. Rituksimab (R) brukes som førstelinjebehandling når det ikke kreves rask respons. Klorambucil, evt. i kombinasjon med rituximab, brukes ofte hos eldre. Hos yngre, og særlig de med mer aggressiv sykdom brukes CHOP kombinert med rituksimab. Andre aktuelle regimer inkluderer R-COP-kur og R-Bendamustin. I residivsituasjoner finnes det mange behandlingsmuligheter, og allogen stamcelletransplantasjon kan vurderes i enkelte tilfeller for kurasjon (4).

Virkningsmekanisme

Axicabtagene ciloleucel er en autolog T-celle immunterapi der pasientens egne T-celler hentes ut og genmodifiseres ved hjelp av en virusvektor til å uttrykke en kimær antigenreseptor (CAR) rettet mot CD19. CD19 er et protein som uttrykkes på overflaten av alle B-celler, inkludert kreftceller med opphav fra B-celler. Når de rekombinerte T-cellene med CD19-spesifikke reseptorer føres tilbake til pasienten, vil T-cellene gjenkjenne og eliminere målceller som uttrykker CD19. Metoden gis som en enkelt intravenøs infusjon (1,6).

Tidligere godkjent indikasjon

Yescarta er indisert til behandling av voksne pasienter med residivert eller refraktær diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) og primært mediastinalt storcellet B-cellelymfom (PMBCL), etter to eller flere linjer med systemisk behandling.

Mulig indikasjon

Treatment of adult patients with relapsed or refractory follicular lymphoma (FL) after three or more lines of systemic therapy (2)

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

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

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst en åpen multisenter klinisk studie uten kontrollgruppe.

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter med residiv/refraktær indolent Non-Hodgkin Lymfom (N=158)	Axicabtagene ciloleucel	Ingen	Objektiv responsrate (ORR)	NCT03105336 Fase II	Estimert avsluttet februar 2022

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Metoden er foreslått til nasjonal vurdering, men med en annen indikasjon (for status se NyeMetoder ID2019_143). - Andre behandlingsmetoder som omfatter samme indikasjon er foreslått til nasjonal metodevurdering (for status se Nye metoder ID2014_020, ID2016_013, ID2017_004, ID2019_054, ID2020_060)
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering (7).
Metodevarsel	- Det foreligger minst et relevant metodevarsel (8).

4. Referanser

1. Axicabtagene ciloleucel: Yescarta · Relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (NHL) [nettdokument]. Specialist Pharmacy Service, NHS. [oppdatert juli 2021; lest 05. august 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/axicabtagene-ciloleucel/>
2. Committee for medicinal products for human use (CHMP) Draft agenda for CHMP written procedure* 16-19 August 2021. European Medicines Agency. Tilgjengelig fra https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-16-19-august-2021-meeting-written-procedure_en.pdf
3. FDA grants accelerated approval to axicabtagene ciloleucel for relapsed or refractory follicular lymphoma [nettdokument]. U.S. Food & Drug Administration, FDA. [publisert 08. mars 2021; lest 24. august 2021]. Tilgjengelig fra: [FDA grants accelerated approval to axicabtagene ciloleucel for relapsed or refractory follicular lymphoma | FDA](#)
4. [Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med maligne lymfomer \(helsedirektoratet.no\)](#) Oslo: Helsedirektoratet; 2021. IS-2999.
5. [Årsrapport 2019 – Nasjonalt kvalitetsregister for lymfoide maligniteter](#). Oslo: Kreftregisteret; 2020. [lest 25. august 2021].
6. Preparatomtale Yescarta. European Medicines Agency, EMA. [oppdatert 08. juli 2021; lest 25. august 2021]. Tilgjengelig fra: [Yescarta, INN-axicabtagene ciloleucel \(europa.eu\)](#)
7. Axicabtagene ciloleucel for treating relapsed or refractory low-grade non-Hodgkin's lymphoma (ID1685) [nettdokument]. Manchester, UK: National Institute for Health and Care Excellence. In development (GID-TA10578). [oppdatert 07. juni 2021; lest 05. august 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10578/documents>
8. [Axicabtagene ciloleucel for relapsed/refractory indolent non-Hodgkin lymphoma](#). Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2019. Health Technology Briefing NIHRIO ID: 14980.

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
17.09.2021	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

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

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2021_114 Axicabtagene ciloleucel (Yescarta) til behandling av residivert eller refraktær follikulært lymfom etter 3 eller flere systemiske behandlinger	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	CAR-T behandling er gitt i flere studier (f.eks ZUMA 5 og ELARA) der det er vist meget gode og langvarige responser hos pasienter som har dårlig prognose med dagens tilgjengelige kjemoterapibaserte behandlinger.
Er det klinisk behov for metoden?	Ja
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Har inkludert pasienter i ELARA studien (samme pasientgruppe, men annet CAR-T medikament). Vi har pasienter med høygradig non-Hodgkin lymfom som har betalt selv for CAR-T behandling med Yescarta i utlandet, med god effekt.
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Ja. Det er klart behov for bedre behandling til pasienter med refraktær FL/ FL som er behandlet med flere linjer. Disse har dårlig prognose (forventet død) ved dagens tilgjengelig behandling
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Ja, blant annet oppdatering fra EHA juni 2021 med data for median oppfølging på 23,3 mnd.
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Det vil komme modifikasjoner av cellemediert behandling, men det vil ta tid
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Anne Turid Bjørnevik	overlege	Avd. for kreftbehandling og med.fysikk. Haukeland Universitetssjukehus Helse Bergen HF

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

Metodevurdering anbefales.

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_114

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.).

Vil kunne berøre Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med maligne lymfomer.

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

Støtter hurtig metodevurdering

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

Navn:
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.2.2018 NEI ☐

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

Indikasjonsutvidelse, ingen endring i finansieringsansvar

Saksnummer 191-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_115 Brexucabtagene autoleucel (Tecartus) til behandling av voksne med residivert eller refraktær akutt lymfoblastisk B-celleleukemi (Metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Indikasjonsutvidelse. Foreløpig ikke MT i Norge, EU eller USA. Under vurdering hos EMA og FDA. Tilkjent orphan drug designation.
- Legemiddelform: infusjonsvæske.
- Metoden er en kimærisk antigenreseptor T-celleterapi (CAR-T) som benytter pasientens egne T-celler.
- Det er usikkert hvor mange norske pasienter som vil være aktuelle for metoden.
- Foreligger et nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer, som inkluderer retningslinjer for behandling av ALL.
- På nåværende tidspunkt uavklart om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode.
- Identifisert en klinisk fase I/II studie hvor det foreligger resultater.
- Legemiddelverket foreslår en hurtig metodevurdering.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

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

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF: (Hele innspillet vedlagt)

Innspill fra fagmiljø: Det er klinisk behov for metoden og den bør prioriteres for metodevurdering. Pasienter med refraktær sykdom eller residiv av ALL har svært dårlig prognose og for pasienter >25 år er det få behandlingsalternativer.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

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

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 01.12.2020.

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Kimærisk antigenreseptor T-celleterapi (CAR-T) (Tecartus) til behandling av voksne pasienter med residivert eller refraktær akutt lymfoblastisk B-celleleukemi (B-ALL)

1.1 Oppsummering*

Metoden omfatter en indikasjonutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) og US Food and Drug Administration (FDA). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (1,14).

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: L01X

Virkestoffnavn: Autologous peripheral blood T cells CD4 and CD8 selected and CD3 and CD28 activated transduced with retroviral vector expressing anti-CD19 CD28/CD3-zeta chimeric antigen receptor and cultured (brexucabtagene autoleucel, KTE-X19)

Handelsnavn: Tecartus

Legemiddelform:
Infusjonsvæske, dispersjon

MT-søker/innehaver: Kite
Pharma EU B.V (1,2)

1.3 Metodetype

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

1.4 Tag (merknad)

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

1.5 Finansieringsansvar

☒ Spesialisthelsetjenesten
☐ Folketrygd: blåresept
☐ Kommune
☐ Annet:

1.6 Fagområde

Kreftsykdommer; Blod-beinmargs- og lymfekreft

1.7 Bestillingsanbefaling

Metodevurderinger

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

Kommentar:

1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

Kommentar:

Folkehelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for 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

Leukemi (blodkreft) kjennetegnes ved en ukontrollert vekst av hvite blodceller i beinmargen som fortrenger eller hemmer veksten av de normale beinmargscellene. Leukemi deles både inn i akutte og kroniske former og etter hvilken celletype som er utgangspunktet for kreftcellene. Ved akutt lymfoblastisk leukemi (ALL) oppstår det en hurtig, ukontrollert vekst av umodne, hvite blodceller, kalt lymfoblaster. Disse lymfoblastene ville vanligvis utviklet seg til modne NK-celler, T-celler eller B-celler, men på grunn av den ukontrollerte veksten modnes ikke disse cellene slik som de skal. Dette fører til at kroppens immunforsvar får en redusert motstandskraft mot infeksjoner. Ved akutte leukemier kan sykdomsforløpet være stormende. Uten behandling kan sykdommen være dødelig innen uker til noen få måneder (3,4).

ALL er den vanligste leukemiformen blant barn, men forekommer også hos voksne. Voksne med ALL har mindre muligheter til å bli kurert og sannsynligheten for å bli frisk synker jo eldre man er (4). Hos voksne utvikles 75 % av ALL fra forstadier til B-celler (5). Estimert forekomst av ALL i Europa er 1,28 per 100 000, hvor det er betydelige aldersrelaterte forskjeller (6). ALL utgjør om lag 10 prosent av akutte leukemier hos voksne (7). 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, som inkluderer retningslinjer for behandling av ALL. Ved mistanke om ALL skal universitetssykehus kontaktet umiddelbart med tanke på overføring til øyeblikkelig-hjelp utredning og behandlingsstart (8).

Behandlingen er inndelt i flere behandlingsfaser, og består av flere ulike cellegifter i induksjonsfasen (intensiv kombinert cytostatikabehandling). Konsolideringsfase og vedlikeholdsbehandling inkluderer også bruk av ulike cellegifter. I dag anbefales bruk av den enhver tid gjeldende behandlingsprotokollen NOPHO, som er utarbeidet for barn, men som har vist seg å ha bedre effekt også hos voksne opp til ca. 45 år. For pasienter mellom 46-65 år anbefales en doseredusert NOPHO protokoll. Eldre pasienter over 65 år vil også ha nytte av cellegiftbehandling, men individualisering med dosereduksjoner etter behov og klinisk skjønn er viktig (8,9).

Ved residiverende sykdom må ny remisjon induseres, og allogen stamcelletransplantasjon er nødvendig for kurasjon. For pasienter som ikke er kandidater for allogen stamcelletransplantasjon blir behandlingen palliativ (8).

Virkningsmekanisme

Produktet er en kimærisk antigenreseptor T-celleterapi (CAR-T) som benytter pasientens egne T-celler. T-celler isoleres og genmodifiseres til å uttrykke reseptorer mot antigener på kreftceller. Cellene får satt inn, ved hjelp av et såkalt vektorvirus, et gen som koder for en kimærisk antigenreseptor (CAR) som er laget for å gjenkjenne CD19 på B-celler og forstadier til B-celler (10).

Tecartus er en CD19-innrettet immunterapi med genmodifiserte autologe T-celler som bindes til kreftceller som uttrykker CD19 og normale B-celler. Etter at anti-CD19 CAR T-celler er bundet til målceller som uttrykker CD19, aktiveres nedstrøms signalkaskader som fører til T-celleaktivering, proliferasjon, ervervelse av effektorfunksjoner og sekresjon av inflammatoriske cytokiner og kjemokiner. Denne hendelsessekvensen fører til drap av målceller som uttrykker CD19 (2).

Legemiddelet administreres som intravenøs infusjon (2).

Tidligere godkjent indikasjon

Tecartus er indisert til behandling av voksne pasienter med residivert eller refraktær mantelcellelymfom (MCL) etter to eller flere runder med systemisk behandling inkludert en Brutons tyrosin kinase-hemmer (BTK) (2).

Mulig indikasjon

Tecartus til behandling av voksne pasienter med residivert eller refraktær akutt lymfatisk B-celleleukemi (B-ALL) (1,14).

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, åpen klinisk studie uten kontrollgruppe.

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter med residivert eller refraktær B-ALL (n=125)	KTE-X19, syklofosamid, fludarabin	Ingen	Overall komplett responsrate opp til 24 måneder Andelen pasienter som opplevde dosebegrensende toksisitet	Fase I/II NCT02614066 ZUMA-3	Resultater foreligger (11)

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Metoden er foreslått til nasjonal vurdering, men med en annen indikasjon (for status se NyeMetoder ID2020_063). - Andre behandlingsmetoder med delvis overlappende indikasjon er tidligere metodevurdert (for status se Nye metoder ID2017_093).
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Det pågår minst en relevant internasjonal metodevurdering (12).
Metodevarsel	- Det foreligger minst et relevant metodevarsel (13).

4. Referanser

- 1) Autologous anti CD19 transduced CD3+ cells (Tecartus). Specialist Pharmacy Service, NHS. [oppdatert august 2021]. Tilgjengelig fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/autologous-anti-cd19-transduced-cd3-cells/>
- 2) Preparatomtale Tecartus. European Medicines Agency. Tilgjengelig fra https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecartus-epar-product-information_no.pdf
- 3) Akutt lymfoblastisk leukemi (ALL). Norsk Helseinformatikk [oppdatert 14.07.2021]. Tilgjengelig fra <https://nhi.no/sykdommer/barn/kreftsykdommer/akutt-lymfoblastisk-leukemi/?page=1>
- 4) Leukemi. Store medisinske leksikon [oppdatert 25.10.2020]. Tilgjengelig fra <https://sml.snl.no/leukemi>
- 5) Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. Blood Cancer J. 2017;7(6):e577. Published 2017 Jun 30. doi:10.1038/bcj.2017.53
- 6) D. Hoelzer, R. Bassan, H. Dombret, A. Fielding, J.M. Ribera, C. Buske, Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†, Annals of Oncology, Volume 27, Supplement 5, 2016, Pages v69-v82, ISSN 0923-7534, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw025>
- 7) Akutt lymfatisk leukemi (ALL). Blodkreftforeningen. Tilgjengelig fra <https://www.blodkreftforeningen.no/akutt-lymfoblastisk-leukemi-all/>
- 8) Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer, 27.05.2020. Helsedirektoratet. Tilgjengelig fra <https://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/maligne-blodsykdommer/forord>
- 9) Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft hos barn, 26.05.2020. Helsedirektoratet. Tilgjengelig fra <https://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/barnekreft/behandling-av-kreftsykdommer/leukemier-og-lymfomer/leukemier>
- 10) Aagard I. Immunterapi – behandlingsformer, bivirkninger og konsekvenser. Bioingenøren (2019) 9:20-23. Tilgjengelig fra <https://www.bioingenioren.no/contentassets/99b8cde3dfe84db182c303b25cf83ca3/immunterapi---behandlingsformer-bivirkninger-og-konsekvenser.pdf>
- 11) Shah, Bijal D et al. "KTE-X19 for relapsed or refractory adult B-cell acute lymphoblastic leukaemia: phase 2 results of the single-arm, open-label, multicentre ZUMA-3 study." Lancet (London, England) vol. 398,10299 (2021): 491-502. doi:10.1016/S0140-6736(21)01222-8
- 12) KTE-X19 for previously treated B-precursor acute lymphoblastic leukaemia (ID1494) [nettdokument]. Manchester, UK: National Institute for Health and Care Excellence. In development (GID-TA10424). [oppdatert 08. april 2021; lest 04. august 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10424/documents>
- 13) KTE-C19 for relapsed/refractory B-precursor acute lymphocytic leukaemia in adults. Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2017. Evidence Briefing NIHRIO (HSRIC) ID: 12802. Tilgjengelig fra <http://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/2018/06/14979-Axicabtagene-ciloeucel-for-ALL-V1.0-MAY-2018-NON-CONF.pdf>
- 14) Committee for medicinal products for human use (CHMP). Minutes for the meeting 21-24 June 2021. European Medicines Agency. [hentet 31 august 2021]. Tilgjengelig fra https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-chmp-meeting-21-24-june-2021_en.pdf

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
17.09.2021	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden
*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no . Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.	

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2021_xxx: tittel: ID2021_115 Brexucabtagene autoleucel (Tecartus) til behandling av voksne med residivert eller refraktær akutt lymfoblastisk B-celleleukemi.	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Vi har noe erfaring med CAR-T til ALL-pasienter 18-25 år både i studiesammenheng og utenfor studier
Er det klinisk behov for metoden?	Ja
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Vi har ingen erfaring med CAR-T til ALL-pasienter > 25 år
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Ja. Pasienter med refraktær sykdom eller residiv av ALL har svært dårlig prognose og for pasienter >25 år er det få behandlingsalternativer.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Ja
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Ingen
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Nei

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Ingerid Weum Abrahamsen	Overlege	Avd. for blodsykdommer, OUS, RH
Hilde Skuterud Wik	Overlege	Avd. for blodsykdommer, OUS, RH

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

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_115

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.).

Vil kunne berøre nasjonalt handlingsprogram for blodsykdommer

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

Støtter hurtig metodevurdering

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

Navn:

E-post:

Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.12.20 NEI ☐

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

Indikasjonsutvidelse, ingen endring i finansieringsansvar

Saksnummer 192-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_116 Sekukinumab (Cosentyx) til behandling av barneleddgikt hos barn over 2 år (Metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Indikasjonsutvidelse. Foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA. Under vurdering hos EMA og FDA.
- Legemiddelform: subkutan injeksjon.
- Sekukinumab er et monoklonalt antistoff som gjenkjenner og binder seg til et signalstoff i kroppen som kalles interleukin 17A.
- Barneleddgikt er en sjelden sykdom som rammer ca. 100 av 100.000 barn. Det er usikkert hvor mange norske pasienter som vil være aktuelle for metoden.
- Identifisert to kliniske fase III studier hvor den ene er fullført 4. kvartal 2020. Den andre pågår enda og er estimert avsluttet 4. kvartal 2024.
- Legemiddelverket foreslår en forenklet metodevurdering.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

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

Helse Vest RHF: (Hele innspillet vedlagt)

Innspill fra fagmiljø: Uavklart om det er behov for metoden og om det er rett tidspunkt å gjennomføre en metodevurdering. Når det gjelder publisert kunnskap så er dokumentasjon ved annen diagnose der man sett på sikkerhet og effekt og vurdert mot placebo = ingen behandling. Ved leddgikt var det ikke vedlagt noen publisert studie, men en studie med dobbel blind skulle være klar 2024, barn var der over 6 år. Slik at effekt mot andre gode legemiddel ikke er vurdert.

Samlet vurdering/prioritering: Metodevurdering anbefales ikke. Bør avvente kliniske (og helst randomiserte) studier.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer påvirkes.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 01.04.2015.

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Sekukinumab (Cosentyx) til behandling av barn over 2 år med barneleddgikt

1.1 Oppsummering*

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

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: L04AC10

Virkestoffnavn:
Sekukinumab

Handelsnavn: Cosentyx (1)

Legemiddelform: subkutan
injeksjon

MT-søker/innehaver:
Novartis Europharma Ltd.
(1)

1.3 Metodetype

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

1.4 Tag (merknad)

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

1.5 Finansieringsansvar

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

1.6 Fagområde

Revmatologi

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

Barneleddgikt (juvenil idiopatisk artritt /JIA) er en kronisk sykdom som kjennetegnes ved betennelse i ett eller flere ledd i mer enn seks uker. Typiske tegn på leddbetennelse er smerter, hevelse og redusert bevegelighet. Barneleddgikt er annerledes enn leddgikt hos voksne. Den er ofte mildere, og fører til mindre ødeleggelse av leddene. Vel halvparten av barna med barneleddgikt vokser av seg sykdommen uten varig mén innen de når voksen alder. Prognosen er meget god ved barneleddgikt i få ledd; mer enn 80 prosent av disse blir helt friske (2).

Barneleddgikt er en sjelden sykdom som rammer cirka 100 av 100 000 barn. Det vil si at cirka 1000 barn under 16 år har barneleddgikt i Norge. Jenter får oftere barneleddgikt enn gutter. Barneleddgikt kan starte i alderen noen få måneder til 16 år (2). Det er usikkert hvor mange norske pasienter som vil være aktuelle for metoden.

Dagens behandling

Det finnes ingen kurativ behandling for barneleddgikt, derfor er behandlingsmålet å dempe smerter og stivhet, og forebygge skader på ledd og organer mens man venter på at sykdommen skal gå over. Det gjør den som oftest etter en varierende og uforutsigbar tidsperiode. Behandlingen av barneleddgikt er basert på medisiner som hindrer både systemisk betennelse og leddbetennelse (2).

Behandlingen er sammensatt, og krever samarbeid mellom ulike spesialister, som barnerevmatolog, fysio- og ergoterapeut og øyelege. De senere årene er det funnet holdepunkter for at barneleddgikten kan gå over fortere hvis man setter i gang behandlingen tidlig (2).

Med moderne medisinsk behandling med intraartikulære steroider, metotreksat og eventuelt biologiske legemidler (som TNF-hemmere) kan man i dag forvente at de fleste barn med barneleddgikt vil ha både god livskvalitet og god sykdomskontroll (ikke bare symptomkontroll), og dette bør være målet med behandlingen (3).

Virkningsmekanisme

Sekukinumab er et monoklonalt antistoff som gjenkjenner og binder seg til et signalstoff i kroppen som kalles interleukin 17A. Dette signalstoffet er involvert i betennelser og andre prosesser i kroppen ved flere autoimmune sykdomstilstander. Ved å binde seg til interleukin 17A, hindrer sekukinumab signalstoffet fra å utøve sin vanlige effekt. Dette bidrar til å redusere aktiviteten i immunsystemet, som igjen reduserer sykdomssymptomer. Sekukinumab administreres som subkutan injeksjon (4).

Tidligere godkjent indikasjon

Plakkpsoriasis hos voksne: Behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne som er aktuelle for systemisk behandling. **Pediatrik plakkpsoriasis:** Behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos barn og ungdom fra 6 år som er aktuelle for systemisk behandling. **Psoriasisartritt:** Sekukinumab alene eller sammen med metotreksat er indisert til behandling av aktiv psoriasisartritt hos voksne, når respons på tidligere sykdomsmodifiserende antirevmatisk legemiddelbehandling er utilstrekkelig. **Aksial spondyloartritt (axSpA):** Ankyloserende spondylitt: Behandling av aktiv ankyloserende spondylitt hos voksne som har hatt utilstrekkelig respons på konvensjonell behandling (NSAID). **Ikke-radiografisk aksial spondyloartritt (nr-axSpA):** Behandling av aktiv nr-axSpA 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) (4).

Mulig indikasjon

Sekukinumab (Cosentyx) til behandling av barn over 2 år med barneleddgikt (1).

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

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

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av en randomisert kontrollert studie og en forlengelsesstudie for denne.

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter (mellom 2 og 17 år) med entesittrelatert leddgikt eller JIA (N=86)	Sekukinumab subkutant	Placebo	Tid til oppblussing i behandlingstidsrom 2 [fra uke 12-104 i studien]	NCT03031782 , Fase 3	Fullført 4. kvartal 2020
Pasienter (≥2 år) som deltok i NCT03031782 (N=56)	Gruppe 1) 75 mg/0.5 ml sekukinumab subkutant Gruppe 2) 150 mg/1 ml sekukinumab subkutant	N/A	Antall pasienter med JIA ACR30 respons	NCT03769168 , Fase 3	Pågående studie, Estimert avsluttet 4. kvartal 2024

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Metoden, men med andre indikasjoner er foreslått til nasjonal vurdering (for status se NyeMetoder ID2015_004, ID2015_024, ID2019_085, ID2019_120, ID2020_011). - Andre behandlingsmetoder som omfatter samme indikasjon er foreslått til nasjonal metodevurdering (for status se Nye metoder ID2017_063, ID2018_102, ID2021_052).
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (5, 6).
Metodevarsel	- Det foreligger minst et relevant metodevarsel (1, 7).

4. Referanser

1. Secukinumab: Cosentyx · Juvenile idiopathic arthritis including enthesitis-related arthritis (ERA) and juvenile psoriatic arthritis in patients aged 2 to 18 years [nettdokument]. Specialist Pharmacy Service, NHS. [oppdatert januar 2020; lest 05. august 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/secukinumab/>.
2. Barneleddgikt. Helsenorge - innhold levert av Oslo Universitetssykehus. [Oppdatert 16.05.2019, lest 25.08.2021] Tilgjengelig fra: <https://www.helsenorge.no/sykdom/muskel-og-skjelett/barneleddgikt/>
3. Pediatriveiledere - 4.2 Juvenil idiopatisk artritt - JIA. Norsk barnelegeforening. [Revidert 2018] Tilgjengelig fra: <https://www.helsebiblioteket.no/pediatriveiledere?key=144487&menuitemkeylev1=5962&menuitemkeylev2=5966>
4. EPAR - Cosentyx. European Medicines Agency. [Oppdatert 27.11.2020] Tilgjengelig fra: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cosentyx>
5. Welzel T, Winskill C, Zhang N, Woerner A, Pfister M. Biologic disease modifying antirheumatic drugs and Janus kinase inhibitors in paediatric rheumatology - what we know and what we do not know from randomized controlled trials. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2021 Mar 25;19(1):46. doi: 10.1186/s12969-021-00514-4. PMID: 33766063; PMCID: PMC7995584.
6. Secukinumab for treating enthesitis-related arthritis or juvenile psoriatic arthritis (ID3738) [nettdokument]. Manchester, UK: National Institute for Health and Care Excellence. In development (GID- TA10598). [oppdatert 31. juli 2020; lest 05. august 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10554>.
7. Newcastle upon Tyne UNIO. Secukinumab for enthesitis-related arthritis and juvenile psoriatic arthritis in children and adolescents from the age of 2 years 2019. [oppdatert november 2019; lest 31. august 2021]. Tilgjengelig fra: https://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/2019/12/13727-TSID_10091-Secukinumab-for-ERA-and-Juvenile-Psoriatic-Arthritis-V1.0-NOV2019-NON-CONF.pdf.

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
----------	--------------------------------

17.09.2021	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

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

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2021_116 Sekukinumab (Cosentyx) til behandling av barneleddgikt hos barn over 2 år	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	ingen
Er det klinisk behov for metoden?	uavklart
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	ingen
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Usikker om det er rett tidspunkt
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Nei, vedlagt er en dokumentasjon ved annen diagnose der man sett på sikkerhet og effekt og vurdert mot placebo = ingen behandling. Ved leddgikt var det ikke vedlagt noen publisert studie, men en studie med dobbel blind skulle være klar 2024, barn var der over 6 år alder. Slik at effekt mot andre gode legemiddel ser jeg ikke er vurdert
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Der er mange tilgjengelige biologiske legemiddel for barn med JIA, noen har funnets i over 20 år og de fungerer bra for de fleste pas. Inntil nå har det vært noen pas der tilgjengelige legemiddel ikke har fungert når de prøvd ulike. Det er likevel sjeldent. Etanercept, Adalimumab, Infliximab, anakinra, Roactemra, Abatacept, canakinumab og flere. None har flere leverandører
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenheng?	Det er viktig at nye medisiner og vurdere indikasjon for barn , men studier trenger å være tilstede innen de godkjennes

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Karin Tylleskär	Klinikkoverlege og ansvarlig for barnerevma ved BUK	Barne og ungdomsklinikken (BUK) Haukeland Universitetssykehus Helse Bergen HF

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

Metodevurdering ikke anbefalt. Bør avvente kliniske (og helst randomiserte) studier.

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_116

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.4.2015 NEI ☐

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

Indikasjonsutvidelse på alder

Saksnummer 193-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_117 Somatrogon til behandling av veksthormonmangel hos barn (Metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Nytt virkestoff. Foreløpig ikke MT i Norge, EU eller USA. Under vurdering hos EMA og FDA. Tilkjent orphan drug designation.
- Legemiddelform: injeksjonsvæske.
- Langtidsvirkende rekombinant veksthormon for subkutan injeksjon. Pasientene vil trenge injeksjon en gang per uke eller annenhver uke.
- Dagens behandling: Daglige injeksjoner av veksthormon.
- En dansk studie har rapport en insidensrate på 2,58 hos gutter og 1,7 hos jenter per 100.000 for veksthormonmangel som starter i barndommen.
- Identifisert to kliniske fase III studier hvor en er avsluttet og den andre forventet i 2022, men hvor resultat fra hoveddel foreligger.
- Legemiddelverket foreslår en forenklet vurdering.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

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

Helse Vest RHF: (Hele innspillet vedlagt)

Innspill fra fagmiljø: Det kan være klinisk behov for metoden da ukentlige injeksjoner vil være gunstig hos enkelte barn med stikkvegring. De fleste derimot tolererer daglige injeksjoner relativt godt. Så lenge legemiddelet ikke har fått godkjenning hos EMA bør det ikke prioriteres til metodevurdering nå. Samtidig er det sannsynlig at det vil få en godkjenning i 2022/23.

Samlet vurdering/prioritering: Metodevurdering bør avvendes til mer effektdata foreligger.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer påvirkes.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene fra 01.11.2021.

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Somatrogon til barn med veksthormonmangel

1.1 Oppsummering*

Metoden omfatter eit nytt virkestoff. Metoden har foreløpig ikkje MT i Noreg, EU eller i USA, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) og US Food and Drug Administration (FDA). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for ein sjelden sjukdom) (1).

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: H01

Virkestoffnamn:
Somatrogon

Handelsnamn: NA

Legemiddelform:
Injeksjonsvæske,
oppløysing

MT-søkar/innehavar: Pfizer
(1, 2)

1.3 Metodetype

☒ Legemiddel
☐ Anna: *diagnostikk/testar/medisinsk
utstyr, prosedyre/organisatoriske tiltak*

1.4 Tag (merkna)

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

1.5 Finansieringsansvar

☒ Specialisthelsetenesta
☐ Folketrygd: blåresept
☐ Kommune
☐ Anna:

1.6 Fagområde

Endokrine sjukdommar

1.7 Bestillingsanbefaling

Metodevurderingar

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

Kommentar:

1.8 Relevante vurderingselement for en metodevurdering

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

Kommentar:

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

*Eit metodevarsel er ei kort skildring av ein legemiddelindikasjon (metode) på eit tidleg tidspunkt, og blir ikkje oppdatert regelmessig. Det kan tilkomme endringar i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringar, sjå [Legemiddelsøk.no](https://legemiddelsok.no).

2. Skildring av metoden

Skildring av sjukdom og pasientgrunnlag

Veksthormonmangel er ein sjukdom som skuldast at pasienten produserer mindre veksthormon enn normalt. Veksthormon blir danna i hypofysen og verkar inn på stoffskiftet, musklar, sinnsstemning og lengdevekst. Hos barn fører mangel på veksthormon til at lengdeveksten blir hindra og utan behandling blir pasientane mykje lågare enn normalt. I tillegg får dei som er råka mellom anna mindre muskelmasse og forsinka pubertet. På lengre sikt kan sjukdommen føre til tidleg åreforkalking (2, 3). Veksthormonmangel kan vere eit isolert problem eller førekomme samtidig med mangel på andre hypofysehormon.

I mange tilfelle finn ein ikkje årsaka til veksthormonmangel. Sjukdommen kan også vere medfødd og skuldast ein genfeil (mutasjon), eller unormal utvikling i fosterlivet, eller han oppstår i barndommen som følge av t.d. ein betennelse eller svulstar nær hypofysen. Mistanke om veksthormonmangel hos barn blir utgreia med blodprøvar og endokrine testar (4,5).

Ein dansk studie har rapportert ein insidensrate på 2,58 hos gutar og 1,7 hos jenter per 100,000 for veksthormonmangel som startar i barndommen (6). Prevalensen i Belgia mellom 1986-2001 har blitt estimert til 1/5600 (5). Det er usikkert kor mange norske pasientar som vil vere aktuelle for metoden.

Dagens behandling

Sjukdommen blir i dag behandla med daglege injeksjonar av veksthormon under huden (2,4). Målet med behandlinga er at barna skal oppnå normal høgdevekst (3).

Verknadsmekanisme	Langtidsverkande rekombinant veksthormon for subkutan injeksjon. Inneheld aminosyresekvensen til humant veksthormon og i tillegg tre kopiar av C-terminal-peptidet frå humant choriongonadotropin (hCG) (3). Den lengre halveringstida gjer at pasientane berre vil trenge injeksjon ein gong i veka eller annakvar veke.
Tidligare godkjent indikasjon	NA
Mogleg indikasjon	Veksthormonmangel hos barn (1).
Kommentar frå FHI ved Companion Diagnostics	☐ Metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis) ☒ Metoden vil ikkje medføre bruk av ny diagnostisk metode (allereie etablert diagnostisk praksis) ☐ Det er på nåverande tidspunkt ikkje klart om metoden vil føre til bruk av ny diagnostisk metode Kommentar frå FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studiar

Det føreligg klinisk dokumentasjon i form av minst to randomiserte, opne, kontrollerte kliniske studiar.

Populasjon (n= tal på deltakarar)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovudutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultat
Barn med veksthormonmangel (n=224)	Subkutan injeksjon (inj.) med somatrogon 1 gang i veka	Subkutan inj. med somatropin 1 gang dagleg	Årleg høgdevekst	NCT02968004 , Fase 3	Endeleg avslutning i 2022, men resultat frå hovuddel føreligg
Barn med veksthormonmangel (n=87)	Subkutan inj. med somatrogon 1 gang i veka	Subkutan inj. med somatropin 1 gang dagleg	Pasientrapportert behandlingsbyrde	NCT03831880 , Fase 3	Avslutta

3.2 Metodevurderingar og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	Ein annan behandlingsmetode til tilsvarande indikasjon (veksthormonmangel hos barn) er til nasjonal metodevurdering (for status sjå NyeMetoder ID2021_065) og ein annan behandlingsmetode til liknande indikasjon (veksthormonmangel hos vaksne) er til nasjonal metodevurdering (for status sjå NyeMetoder ID2020_028).
Metodevurdering / systematiske oversikter - internasjonalt -	- Ingen relevante identifisert.
Metodevarsel	- Det finst minst eit relevant metodevarsel (2).

4. Referansar

1. European Medicines Agency, EMA. Henta 22.08.2021, frå <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3121087>
2. Somatrogen: Growth hormone deficiency in children [nettdokument]. Specialist Pharmacy Service, NHS. [oppdatert februar 2021; lest 02. juli 2021]. Tilgjengelig frå: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/somatrogen/>
3. Ema accepts marketing application for somatrogen to treat pediatric patients with growth hormone deficiency. Pfizer. [oppdatert februar 2021; lest 22. august 2021]. Tilgjengeleg frå: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/ema-accepts-marketing-application-somatrogen-treat>
4. Helsebiblioteket (2021), Henta 22.08.2021, frå <https://www.helsebiblioteket.no/pediatriveiledere?key=144404&menuitemkeylev1=5962&menuitemkeylev2=5964>
5. Thomas M, et al. Prevalence and demographic features of childhood growth hormone deficiency in Belgium during the period 1986-2001. Eur J Endocrinol. 2004 Jul;151(1):67-72.
6. Stockholm K, et al. Incidence of GH deficiency - a nationwide study. Eur J Endocrinol. 2006 Jul;155(1):61-71.

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringar gjort i dokument
17.09.2021	Laga metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endra dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endra status for metoden
Eit metodevarsel er ei kort skildring av ein legemiddelindikasjon (metode) på eit tidleg tidspunkt, og blir ikkje oppdatert regelmessig. Det kan tilkome endringar i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringar, sjå Legemiddelsøk.no . Vel «endre søkeinnstillingane dine» for å inkludere ikkje-marknadsførte legemiddel.	

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2021_117 Somatrogen til behandling av veksthormonmangel hos barn	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Per i dag er det ingen barn og ungdommer som behandles med veksthormon administrert 1 gang ukentlig. Norge har deltatt i studier, men det er uklart om det faktisk ble rekruttert barn til studien.
Er det klinisk behov for metoden?	Behandling med daglige veksthormoninjeksjoner tolereres relativt bra hos barn og ungdom. Hos enkelte barn kan stikkevegring indikere at en ukentlig dose vil være gunstig. Det har også vist seg at compliance ved daglige injeksjoner kan være dårlig. Her kan en tenke seg at ukentlige injeksjoner vil være gunstig.
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Ved barne- og ungdomsklinikken, Haukeland Universitetssjukehus behandles og følges flere barn og ungdom med veksthormon mangel. Klinikken foretar også utredning med en rekke tester.
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Så lenge legemiddelet ikke har fått godkjenning hos EMA tenker jeg at det ikke bør prioriteres til metodevurdering nå. Samtidig er det sannsynlig at det vil få en godkjenning i 2022/23.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Det er foreløpig bare publisert data knyttet til en studie som adresserte hvor godt barn tolererer studien. Studie på faktisk tilvekst er forventet i 2022.
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Sogroya, INN-somapacitan (europa.eu) Public summary of opinion on orphan designation Lonapegsomatropin for the treatment of growth hormone deficiency (europa.eu)

Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Det vil i fremtiden være gunstig å ha flere tilbydere av dette legemiddelet for å sikre alternativer ved eventuell legemiddelmangel.
---	--

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Henrik Underthun Irgens	Overlege	Barne og Ungdomsklinikken, Haukeland Universitetssjukehu Helse Bergen HF

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

Metodevurdering bør avvendes til mer effektdata foreligger.

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_117

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.11.21 ☐

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

Nytt virkestoff, langtidsvirkende orphan drug

Saksnummer 194-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_118 Eptacog beta til å behandle og forhindre blødning hos pasienter med hemofili A og B som har antistoff mot faktor VIII eller IX (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Nytt virkestoff.
- Foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos EMA. Godkjent av FDA.
- Legemiddelform: pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.
- Eptacog beta er en rekombinant human koagulasjonsfaktor VIIa (rhFVIIa).
- Hemofili (blødersykdom) er en genfeil i faktor VIII- (hemofili A) eller faktor IX-genet (hemofili B) som fører til redusert eller manglende aktivitet henholdsvis av faktor VIII eller faktor IX i blodet.
- I Norge er det mellom 400 og 500 personer med hemofili (2014). Det er uklart hvor mange pasienter som vil være aktuelle for denne metoden.
- Identifisert tre kliniske studier (to crossover og en uten kontrollgruppe) der det finnes resultater.
- Legemiddelverket foreslår en forenklet metodevurdering.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

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

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Påvirker ingen nasjonale faglige retningslinjer.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassertes hos RHF-ene fra 01.01.2016.

Koagulasjonsfaktor VIIa som allerede er plassert

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Eptacog beta til å behandle og forhindre blødning hos pasienter med hemofili A og B som har antistoff mot faktor VIII eller IX

1.1 Oppsummering*

Metoden omfatter et nytt virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller i EU, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA). US Food and Drug Administration (FDA) har godkjent metoden (1).

1.2 Kort om metoden	1.3 Metodetype	1.5 Finansieringsansvar	1.6 Fagområde
ATC-kode: B02BD Virkestoffnavn: eptacog beta Handelsnavn: NA Legemiddelform: pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning MT-søker/innehaver: LFB Biopharmaceuticals (1)	☒ Legemiddel ☐ Annet: <i>diagnostikk/tester/medisinsk utstyr, prosedyre/organisatoriske tiltak</i> 1.4 Tag (merknad) ☐ Vaksine ☐ Genterapi ☐ Medisinsk stråling ☐ Companion diagnostics ☐ Annet:	☒ Specialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd: blåresept ☐ Kommune ☐ Annet:	Blodsykdommer
1.7 Bestillingsanbefaling	1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering		
Metodevurderinger ☐ Fullstendig metodevurdering ☐ Hurtig metodevurdering (CUA) ☒ Forenklet vurdering ☐ Avvente bestilling ☐ Ingen metodevurdering Kommentar:	☒ Klinisk effekt relativ til komparator ☒ Sikkerhet relativ til komparator ☒ Kostnader / Ressursbruk ☒ Kostnadseffektivitet Kommentar:		
	☐ Juridiske konsekvenser ☐ Etske vurderinger ☐ Organisatoriske konsekvenser ☐ Annet		

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

Årsaken til hemofili (blødersykdom) er en genfeil i faktor VIII- (hemofili A) eller faktor IX-genet (hemofili B) som fører til redusert eller manglende aktivitet henholdsvis av faktor VIII eller faktor IX i blodet. Faktor VIII og faktor IX er nødvendig for normal blodlevring (koagulasjon) (4). Kliniske symptomer er de samme for hemofili A og B. Ved alvorlig grad av hemofili (faktornivå < 1 %) oppstår det spontane ledd og muskelblødninger, og ved moderat grad (faktornivå = 1–4 %) kan ledd og muskelblødninger oppstå spontant eller etter mindre traumer. Ved lett grad av hemofili (faktornivå = 5–30 %) oppstår det sjelden spontane blødninger, men det er stor risiko for blødning etter skader eller kirurgiske inngrep (2).

Blødningsepisoder behandles med faktorerstatningsbehandling (tilførsel av faktor VII- eller IX-konsentrat). En del av pasienter med hemofili A eller B som har fått faktor VIII- eller IX-konsentrat utvikler antistoff mot faktor VII eller IX (2, 6). Eptacog beta er indisert til pasienter som har antistoff mot faktor VII eller IX (2). I Norge kjenner vi til mellom 400 og 500 personer med hemofili (januar 2014) (5). Det er uklart hvor mange pasienter som vil være aktuelle for denne metoden.

Dagens behandling

Hensikten med behandlingen er å forhindre blødning, stoppe pågående blødning og om mulig forhindre at gjentatte blødninger fører til kronisk invaliditet. Behandlingsstrategien vil være forskjellig for alvorlig grad versus moderat grad av hemofili. Behandlingen som gis i dag er i all hovedsak erstatningsbehandling med rekombinante faktor-preparater (faktor XIII ved hemofili A og faktor IX ved hemofili B). Profylaktisk behandling innebærer at faktor-preparater tilføres jevnlig for å forebygge blødninger. Pasienter med antistoff mot faktor VIII eller IX gis høy dose aktivert rekombinant koagulasjonsfaktor VIIa eller virusinaktivert aktivert protrombinkompleksskonsentrat (FEIBA) for å forhindre eller behandle blødningsepisoder (2, 6).

Virkningsmekanisme

Eptacog beta is a recombinant human coagulation Factor VIIa (rhFVIIa). It works by making the blood clot at the site of bleeding when the body's own clotting factors are not working. Eptacog beta comes in a powdered dosage form that must be reconstituted with sterile water for injections and administered into a vein (1, 3).

Tidligere godkjent indikasjon

NA

Mulig indikasjon

Eptacog beta til å behandle og forhindre blødning hos voksne og ungdom ≥12 år med hemofili A og B som har antistoff mot faktor VIII eller IX (1).

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

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

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst tre kliniske studier (crossover studier og en uten kontrollgruppe).

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Mannlige pasienter (12-75 år) med hemofili A eller B som har antistoff mot faktor VIII eller IX (N=27).	Koagulasjonsfaktor VIIa (rekombinant). Først 75 µg/kg i 3 måneder, så 225 µg/kg i 3 måneder. Denne sekvensen ble gjentatt under hele studien.	Koagulasjonsfaktor VIIa (rekombinant). Først 225 µg/kg i 3 måneder, så 75 µg/kg i 3 måneder. Denne sekvensen ble gjentatt under hele studien.	Andel vellykkede behandlede milde/moderate blødningsepisoder.	NCT02020369 PERSEPT1 Fase III, open-label, randomisert crossover studie.	Har resultater.
Mannlige pasienter (<11 år) med hemofili A eller B som har antistoff mot faktor VIII eller IX (N=25).	Koagulasjonsfaktor VIIa (rekombinant). Først 75 µg/kg i 3 måneder, så 225 µg/kg i 3 måneder. Denne sekvensen ble gjentatt under hele studien.	Koagulasjonsfaktor VIIa (rekombinant). Først 225 µg/kg i 3 måneder, så 75 µg/kg i 3 måneder. Denne sekvensen ble gjentatt under hele studien.	Andel vellykkede behandlede milde/moderate blødningsepisoder.	NCT02448680 PERSEPT2 Fase III, open-label, randomisert crossover studie.	Har resultater.
Mannlige pasienter (6 måneder - 75 år) med hemofili A eller B som har antistoff mot faktor VIII eller IX (N=12).	Koagulasjonsfaktor VIIa (rekombinant) som gis i forkant av kirurgi/invasiv prosedyre. <u>Mindre invasiv prosedyre:</u> 75 µg/kg (initielt) + 75 µg/kg i henhold til protokollen for etter kirurgi. <u>Mer invasiv prosedyre:</u> 200 µg/kg (initielt) + 75 µg/kg i henhold til protokollen for etter kirurgi.	NA	Prosentandel av kirurgiske eller andre invasive prosedyrer definert til å ha "god" eller "utmerket" respons på behandling med eptacog beta, som vurdert av etterforskeren, basert på en helhetsvurdering av pasienten.	NCT02548143 PERSEPT3 Fase III studie uten kontrollgruppe.	Har resultater.

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Hemofili A: 10 registreringer (8 preparater) i Nye Metoder. Emicizumab (Hemlibra) er til behandling av pasienter med hemofili A med utviklet inhibitorer (antistoffer) (se NyeMetoder ID2017_104 for status). - Hemofili B: 4 registreringer (4 preparater) i Nye Metoder.
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Ingen relevante identifisert.
Metodevarsel	- Det foreligger minst et relevant metodevarsel (1).

4. Referanser

- 1) Eptacog beta (activated). Specialist Pharmacy Service. [hentet 27 august 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/eptacog-beta-activated/>
- 2) T4.5.1 Hemofili A (faktor VIII mangel) og B (faktor IX mangel). Norsk legemiddelhandbok. [oppdatert 14 juni 2021]. Tilgjengelig fra: [https://www.legemiddelhandboka.no/T4.5.1/Hemofili_A_\(faktor_VIII_mangel\)_og_B_\(faktor_IX_mangel\)](https://www.legemiddelhandboka.no/T4.5.1/Hemofili_A_(faktor_VIII_mangel)_og_B_(faktor_IX_mangel))
- 3) Package Insert - SEVENFACT. US Food and Drug Administration (FDA). [hentet 27 august 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.fda.gov/media/136610/download>
- 4) Hemofili A og B - alvorlig grad. Senter for sjeldne diagnoser. [oppdatert september 2020]. Tilgjengelig fra: <https://sjeldnediagnoser.no/home/sjeldnediagnoser/Hemofili+A+og+B+alvorlig+grad/>
- 5) Hemofili. Helsenorge.no. [hentet 27 august 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsenorge.no/sykdom/blod-og-lymfe/blodersykdom-hemofili/#:~:text=I%20Norge%20kjenner%20vi%20til,andre%20med%20hemofili%20i%20slekten>
- 6) What Are Inhibitors? FEIBA anti-inhibitor coagulant complex. [hentet 27 august 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.feiba.com/us/patient/hemophilia-inhibitors>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
17.09.2021	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

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

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_118

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.1.16 NEI ☐

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

Koagulasjonsfaktor VIIa som allerede er plassert

Saksnummer 195-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_119 Avapritinib (Ayvakyt) til behandling av avansert systemisk mastocytose (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Indikasjonsutvidelse.
- Er under vurdering hos EMA, har MT i USA.
- Metoden er tilkjent orphan drug designation status.
- Legemiddelform: Filmdrasjert tablett.
- Avapritinib er en tyrosinkinasehemmer som binder til og hemmer aktiviteten til mutante former av platederivert vekstfaktor-reseptor α samt c-KIT tyrosinkinase som er reseptor for stamcellefaktor.
- Mastocytose er karakterisert ved en abnorm proliferasjon og akkumulering av mastceller (en type hvite blodceller) i kroppens organer, noe som kan medføre organsvikt.
- Systemisk mastocytose er en sjelden tilstand, antakelig færre enn 500 pasienter i Norge.
- Det finnes ingen helbredende behandling.
- Identifisert en-armet klinisk studie i fase II estimert avsluttet i mai 2022.
- Legemiddelverket foreslår en hurtig metodevurdering.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

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

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Påvirker ingen Nasjonale faglige retningslinjer/krefthandlingsprogrammer.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassertes hos RHF-ene fra 01.4.2020.

Indikasjonsutvidelse til sjelden sykdom, ingen endring i finansieringsansvar

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Avapritinib (Ayvakyt) til behandling av avansert systemisk mastocytose

1.1 Oppsummering*

Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse, har foreløpig MT i USA og er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (1,2).

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: L01EX18

Virkestoffnavn: Avapritinib

Handelsnavn: Ayvakyt

Legemiddelform:
Filmbrasjert tablett

MT-søker/innehaver:
Blueprint Medicines
(Netherlands) B.V (2)

1.3 Metodetype

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

1.4 Tag (merknad)

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

1.5 Finansieringsansvar

☒ Spesialisthelsetjenesten
☐ Folketrygd: blåresept
☐ Kommune
☐ Annet:

1.6 Fagområde

Kreftsykdommer; Blod-
beinmargs- og lymfekreft

1.7 Bestillingsanbefaling

Metodevurderinger

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

Kommentar:

1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

Kommentar:

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

Mastocytose er en sykdom som er karakterisert ved en abnorm proliferasjon og akkumulering av mastceller i kroppen. Mastceller er en type hvite blodceller som dannes i benmargen og finnes i nesten alle kroppens organer. De produserer inflammatoriske mediatorene og er av betydning for immunreaksjoner. Akkumulering av mastceller i kroppens organer kan hemme organets funksjonalitet og medføre organsvikt. Mastocytose kan inndeles i systemisk form som er den mest alvorlige formen siden hele kroppen er påvirket, eller kutan form, der kun huden er påvirket. Systemisk mastocytose er en sjelden tilstand. I Norge er det antagelig færre enn 500 pasienter rammet, og sykdommen forekommer nesten ikke hos barn (3,4).

Dagens behandling

Det finnes foreløpig ingen helbredende behandling av systemisk mastocytose. Dagens behandling fokuserer i å redusere symptomene og forbedre livskvalitet. Behandlingstilbud består hovedsakelig av antihistaminer, ved ytterligere behov kan behandling med kortisonholdig krem og lysterapi benyttes. Ved systemisk mastocytose brukes det også mastcellestabilisatorer (natriumkromoglikat) og leukotrienerantagonister. Ved alvorligere former kan det være behov for behandling med medikamenter som reduserer antall mastceller i kroppen (3). De nasjonale behandlingsretningslinjene for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer inneholder ikke videre informasjon om behandling av mastocytose (5).

Virkningsmekanisme

Avapritinib er en tyrosinkinasehemmer som binder til og hemmer aktiviteten til mutante former av platederivert vekstfaktor-reseptor α samt c-KIT tyrosinkinase som er reseptor for stamcellefaktor. Over 90% av alle med systemisk mastocytose har en ervervet mutasjon i arveanlegget for c-Kit reseptor (KIT mutasjon, KIT D816V mutasjon). Mutasjonen gjør at mastceller stimuleres til celledeling, som medfører akkumulering i vev. Hemming av disse vil kunne redusere akkumulering og ukontrollert aktivering av mastcellene (2,4).

Tidligere godkjent indikasjon

Avapritinib er indisert som monoterapi til behandling av voksne pasienter med inoperabel eller metastatisk gastrointestinal stromal tumor (GIST) som har blodplatederivert vekstfaktor-reseptor alfa (PDGFRA) D842V-mutasjon

Mulig indikasjon

Behandling av voksne pasienter med avansert systemisk mastocytose, inkludert aggressiv systemisk mastocytose, systemisk mastocytose assosiert med hematologisk neoplasma og mastcelleleukemi (2,6).

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

Vi har identifisert en relevant en-armet klinisk studie i fase II (se tabell nedenfor).

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter med avansert systemisk mastocytose, inkludert pasienter med aggressiv systemisk mastocytose, systemisk mastocytose assosiert med hematologisk neoplasm og mastocytoseleukemi. (N=103)	Avapritinib	ingen	Objektiv responsrate (ORR)	NCT03580655 Fase II	Estimert avsluttet Mai 2022

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Det finnes en hurtig metodevurdering av et annet virkestoff med samme indikasjon (for status se NyeMetoder ID2017_053). I tillegg finnes det en igangsatt metodevurdering av samme virkestoff, men med annen indikasjon (for status se Nye Metoder ID2020_002)
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Ingen relevante identifisert
Metodevarsel	Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel (2).

4. Referanser

1. FDA approves avapritinib for advanced systemic mastocytosis [publisert 16. juni 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-avapritinib-advanced-systemic-mastocytosis>
2. Avapritinib: Ayvakyt (EU), Ayvakit (US) · Advanced systemic mastocytosis, including patients with aggressive SM (ASM), SM with associated haematologic neoplasm (SM-AHN), and mast cell leukaemia (MCL) [nettdokument]. Specialist Pharmacy Service, NHS. [oppdatert juni 2021; lest 17. august 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/avapritinib/>
3. Systemisk mastocytose, Senter for sjeldne diagnoser. [sist endret juni 2021; lest 17. august 2021]. Tilgjengelig fra: <https://sjeldnediagnoser.no/?k=sjeldnediagnoser/Systemisk%20mastocytose&aid=12473>
4. [Avapritinib for advanced systemic mastocytosis | Innovation Observatory \(nihr.ac.uk\)](#) Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; Februar 2020. Health Technology Briefing NIHRIO ID: 26588.
5. [Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer](#). Oslo: Helsedirektoratet; 2020. IS-2930.
6. Minutes of the CHMP meeting 21-24 June 2021, EMA/CHMP/442451/2021 [Publisert 09. august 2021; lest 20. august 2021]. Tilgjengelig fra: [Committee for medicinal products for human use \(CHMP\) minutes for the meeting 21-24 June 2021 \(europa.eu\)](#)

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
17.09.2021	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden
*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no . Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.	

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_119

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.4.20 NEI ☐

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

Indikasjonsutvidelse til sjelden sykdom, ingen endring i finansieringsansvar

Saksnummer 196-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_120 Pembrolizumab (Keytruda) som adjuvant behandling etter kirurgi hos voksne med nyrecellekarsinom (RCC) (Metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Indikasjonsutvidelse.
- Foreløpig ikke MT i Norge, EU eller USA, men er under vurdering hos EMA og FDA.
- Legemiddelform: Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.
- Pembrolizumab er et humanisert monoklonalt antistoff som bindes til programmert celledød-1 (PD1)-reseptoren og blokkerer interaksjonen med ligandene PD-L1 og PD-L2.
- Det foreligger nasjonale behandlingsretningslinjer for behandling av RCC, sist oppdatert i 2015.
- Adjuvant behandling er tilleggsbehandling som gis etter kirurgi for å redusere risiko for tilbakefall. Ifølge de nasjonale behandlingsretningslinjene har adjuvant behandling ikke noen plass i standardbehandlingen ved RCC per i dag.
- I overkant av 800 personer får årlig diagnosen nyrecellekarsinom i Norge.
- Identifisert en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert fase III-studie. Resultater er publisert (2021).
- Legemiddelverket foreslår en hurtig metodevurdering.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

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

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø: Det er klinisk behov for metoden og den bør prioriteres for metodevurdering. Dette er kurativ behandling hos en pasientgruppe med risiko for tilbakefall og død. Det foreligger en stor placebokontrollert randomisert fase 3 studie. Adjuvant sunitinib er publisert for nyrekreft, men resultatene var ikke sterke nok til at dette er blitt etablert som standard behandling.

Samlet vurdering/prioritering: Metodevurdering anbefales.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

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

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassertes hos RHF-ene fra 01.05.2017.

Indikasjonsutvidelse, ingen endring i finansieringsansvar

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Pembrolizumab (Keytruda) som adjuvant behandling etter kirurgi hos voksne med nyrecellekarsinom (RCC)

1.1 Oppsummering*

Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) og FDA (1-3).

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: L01XC18

Virkestoffnavn:
Pembrolizumab

Handelsnavn: Keytruda

Legemiddelform:
Konsentrat til
infusjonsvæske, oppløsning

MT-søker/innehaver:
Merck Sharp & Dohme B.V.
(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;
Kreft i nyre, urinveier og
mannlige kjønnsorganer

1.7 Bestillingsanbefaling

Metodevurderinger

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

Kommentar:

1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

☒ Klinisk effekt relativ til komparator

☒ Sikkerhet relativ til komparator

☒ Kostnader / Ressursbruk

☒ Kostnadseffektivitet

Kommentar:

☐ Juridiske konsekvenser

☐ Etske vurderinger

☐ Organisatoriske konsekvenser

☐ Annet

Folkehelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarslingsplattform. Metodevarslingsplattform 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

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

I Norge ble det registrert 911 nye tilfeller av nyrekreft i 2019, hvorav 639 hos menn og 272 hos kvinner. Dette tilsier at i overkant av 800 personer får diagnosen nyrecellekarsinom i Norge i året. Median alder ved diagnose er ca. 67 år. Sykdommen er sjelden før 40-års alder (4-6).

Dagens behandling

Det foreligger nasjonale behandlingsretningslinjer for behandling av RCC, sist oppdatert i 2015 (4). Ved nyrecellekreft er kirurgi eneste kurative behandling, og utgjør standardbehandlingen ved ikke-avansert sykdom. Adjuvant behandling er tilleggsbehandling som gis etter kirurgi for å redusere risiko for tilbakefall. Ifølge de nasjonale behandlingsretningslinjene har adjuvant behandling ikke noen plass i standardbehandlingen ved RCC per i dag.

Medikamentell behandling av metastatisk og avansert nyrekreft har gjennomgått en stor utvikling de seneste årene, og det finnes nå flere systemiske behandlinger tilgjengelig på markedet, både som monoterapi og ulike kombinasjonsbehandlinger. Behandlingsvalg avhenger primært av hvilken prognosegruppe den enkelte pasient tilhører etter vurdering av en rekke risikofaktorer (IMDC-kriterier), men påvirkes samtidig i stor grad av de gjeldende LIS-anbefalingene for terapiområdet.

Virkningsmekanisme	Pembrolizumab: er et humanisert monoklonalt antistoff som bindes til programmert celledød-1 (PD1)-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 anti-tumorresponsen) 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. Dette legger til rette for at immunforsvaret kan påvirke kreftceller (7).
Tidligere godkjent indikasjon	Pembrolizumab har allerede markedsføringstillatelse til behandling av RCC i kombinasjon med aksitinib til førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom hos voksne. Pembrolizumab er også indisert til behandling av enkelte typer melanom, ikke-småcellet lungekreft (NSCLC), klassisk Hodgins lymfom (CHL), urotelialt karsinom, plateepitelkarsinom i hode og hals (HNSCC), kolorektalkreft (CRC) og øsofageal karsinom.
Mulig indikasjon	Adjuvant behandling som monoterapi hos voksne med nyrecellekarsinom (RCC) med medium-høy eller høy risiko for tilbakefall etter nefrektomi (1).
Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics	☐ Metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis) ☒ Metoden vil ikke medføre bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis) ☐ Det er på nåværende tidspunkt uavklart om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode Kommentar fra FHI: :

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

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

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter med nyrecellekarsinom som hadde gjennomgått nefrektomi og hadde medium-høy risiko, høy risiko eller M1 NED (fjernmetastaser er kirurgisk fjernet) N=994	Pembrolizumab 200 mg på dag 1 i hver 3-ukers syklus i opptil 17 sykluser	Placebo	Primært utfallsmål: DFS (sykdomsfri overlevelse) innenfor 50 mnd Sekundære utfallsmål: OS (totaloverlevelse) opp til 72 mnd Sikkerhet Sykdomsspesifikk livskvalitet	NCT03142334 KEYNOTE-564 Fase III	Resultater er publisert: Choueiri et al 2021

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Metoden er vurdert og besluttet innført som førstelinjebehandling av avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom i kombinasjon med aksitinib (Inlyta). Se NyeMetoder ID2019_045 - Metoden er vurdert og besluttet innført for adjuvant behandling av annen kreftform. Se NyeMetoder ID2018_067 - Metoden er under vurdering som kombinasjonsbehandling sammen med lenvatinib (Kispalyx) som førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom (RCC) hos voksne. For status se NyeMetoder ID2021_079
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Metoden er under vurdering i England (8).
Metodevarsel	- Det foreligger minst to relevante metodevarsel (2, 9).

4. Referanser

1. EMA - Keytruda – pembrolizumab – EMEA/H/C/003820/II/018. Tilgjengelig på: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-19-22-july-2021-meeting_en.pdf
2. Pembrolizumab for renal cell carcinoma – adjuvant therapy post nephrectomy. Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2020. Health Technology Briefing NIHRIO ID: 20464. <https://www.io.nihr.ac.uk/report/pembrolizumab-for-renal-cell-carcinoma-adjuvant-therapy-post-nephrectomy/>
3. Healio, news Hematology/Oncology 10.August 2021. Tilgjengelig på: <https://www.healio.com/news/hematology-oncology/20210810/fda-grants-priority-review-to-keytruda-for-renal-cell-carcinoma-subset>
4. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med nyrecellekreft (RCC). (Nasjonale faglige retningslinjer IS-2364). (2015). Oslo: Helsedirektoratet. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/nyrecellekreft-handlingsprogram>
5. European Association of Urology. EAU Guidelines: Renal Cell Carcinoma. (2021). Tilgjengelig fra: <https://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/>
6. Cancer in Norway 2019 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Kreftregisteret. (Oktober 2020). Tilgjengelig fra: https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2019/cin_report.pdf
7. Preparatomtale Keytruda (pembrolizumab). Statens legemiddelverk. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_no.pdf
8. Pembrolizumab for adjuvant treatment of renal cell carcinoma (ID3810) [nettdokument]. Manchester, UK: National Institute for Health and Care Excellence. In development (GID-TA10693). [oppdatert 16. november 2020; lest 06. august 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10693/documents>
9. Pembrolizumab [nettdokument]. Specialist Pharmacy Service, NHS. [lest 06. august 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/pembrolizumab/>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
17.09.2021	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

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

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2021_120 Pembrolizumab (Keytruda) som adjuvant behandling etter kirurgi hos voksne med nyrecellekarsinom	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	God kunnskap
Er det klinisk behov for metoden?	Ja
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Ja
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Ja. Dette er kurativ behandling hos en pasientgruppe med risiko for tilbakefall og død
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Ja, en stor placebokontrollert randomisert fase 3 studie
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Adjuvant sunitinib er publisert for nyrekreft, men resultatene var ikke sterke nok til at dette er blitt etablert som standard behandling
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Nei

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Oddbjørn Straume	Overlege	Kreftavdelingen Haukeland Universitetssykehus Helse Bergen HF

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

Metodevurdering anbefales.

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_120

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjeseekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

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

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med nyrecellekreft (RCC), under oppdatering.

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 1.5.17 NEI ☐

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

Indikasjonsutvidelse, ingen endring i finansieringsansvar

Saksnummer 197-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_121 Dupilumab (Dupixent) til behandling av alvorlig astma med type 2-inflammasjon hos barn fra 6 til og med 11 år (Metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Indikasjonsutvidelse.
- Foreløpig ikke MT i Norge, men er under vurdering hos EMA.
- Legemiddelform: Injeksjonsvæske
- Interleukinhemmer (IL-hemmer)
- Dagens behandling av astma for barn mellom 6-11 år følger en trinnvis behandling med inhalasjonssteroider og kortidsvirkende β_2 -agonister, med fem trinn. For alvorlig astma er trinn fire og trinn fem de mest relevante, da andre behandlingsalternativer er utprøvd underveis.
- Identifisert en avsluttet kliniske fase III-studie.
- Legemiddelverket foreslår at det ikke gis oppdrag om en nasjonal metodevurdering.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

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

Helse Vest RHF:

Faglig innspill: Ingen erfaring med bruken av metoden hverken til aktuell pasientgruppe, eller til godkjent indikasjon for barn som er atopisk eksem.

-Det er et klinisk behov for metoden. Det er mange barn som lider av astma. En liten andel har alvorlig astma, anslagsvis 0,2-0,5 % av skolebarn. Utilstrekkelig behandling og kontroll av symptomer går ut over livskvalitet og skolegang.

-Bør prioriteres for metodevurdering: Barn 6-11 år bør ha mulighet for samme tilbud som eldre barn og voksne for å sikre god astmakontroll dersom medikamentet kan dokumentere god effekt også i denne aldersgruppe.

-Dokumentasjon og publisert kunnskap: Foreløpig er kun abstrakt publisert. Der var astma eksaserbasjonsrate redusert med ca. 60 % ved bruk av dupilumab, dvs en klinisk relevant effekt.

-Biologiske legemiddel ved alvorlig eosinofil astma til barn fra 6 år er p.t begrenset til mepolizumab (Nucala) og omalizumab (Xolair).

Samlet vurdering/prioritering: Metodevurdering ansees som nyttig, men må kanskje avvende publiserte studier.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Faglig innspill: Har god kunnskap om metoden, arbeider med retningslinje for bruk av dette legemidlet mot atopisk eksem.

-Det er et klinisk behov for metoden: Det finnes tilfeller når IL-5-hemmere ikke har effekt og hvor det er bedre effekt av IL-4- hemmer. Har rekruttert ca. 3-5 pasienter til behandling med metoden de siste 6 månedene.

-Bør prioriteres for metodevurdering og mener at det foreligger tilstrekkelig publisert kunnskap for å gjennomføre en slik samt at metoden bør være tilgjengelig for astmapasienter ned til 6 års alder.

NYE METODER

-Alternativer: IL-5-hemmere er tilgjengelige.

-Relevant i denne sammenhengen er også at dupilumab er godkjent for atopisk eksem.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

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

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassertes hos RHF-ene fra 01.02.2018.

Indikasjonsutvidelse på alder, ingen endring i finansieringsansvar.

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Dupilumab (Dupixent) til behandling av alvorlig astma med type 2-inflammasjon hos barn fra 6 til og med 11 år

1.1 Oppsummering*

Metoden omfatter en indikasjonutvidelse. Metoden har ikke MT i Norge, men det er under vurdering i EU og USA (1,2).

1.2 Kort om metoden	1.3 Metodetype	1.5 Finansieringsansvar	1.6 Fagområde
ATC-kode: D11AH05 Virkestoffnavn: Dupilumab Handelsnavn: Dupixent Legemiddelform: Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte MT-søker/innehaver: Sanofi (1)	☒ Legemiddel ☐ Annet: <i>diagnostikk/tester/medisinsk utstyr, prosedyre/organisatoriske tiltak</i> 1.4 Tag (merknad) ☐ Vaksine ☐ Genterapi ☐ Medisinsk stråling ☐ Companion diagnostics ☐ Annet:	☒ Specialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd: blåresept ☐ Kommune ☐ Annet:	Lunge- og luftveissykdommer
1.7 Bestillingsanbefaling	1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering		
Metodevurderinger ☐ Fullstendig metodevurdering ☐ Hurtig metodevurdering (CUA) ☐ Forenklet vurdering ☐ Avvente bestilling ☒ Ingen metodevurdering Kommentar:	☒ Klinisk effekt relativ til komparator ☒ Sikkerhet relativ til komparator ☒ Kostnader / Ressursbruk ☒ Kostnadseffektivitet Kommentar:		
	☐ Juridiske konsekvenser ☐ Etske vurderinger ☐ Organisatoriske konsekvenser ☐ Annet		

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

Astma karakteriseres vanligvis av en kronisk inflammasjon i luftveiene, og defineres ut fra respiratoriske symptomer som varierer over tid og i intensitet. Typiske luftveisymptomer er pipende pust, tungpusthet, tetthet i brystet og hoste (2). Type 2-inflammasjon er en systemisk allergisk reaksjon som kan føre til forverret astma og redusert lungekapasitet. Type 2-inflammasjon karakteriseres med forhøyet eosinofil i blodet og/eller forhøyet fraksjon av utåndet nitrogenoksid og kan vise seg vanskelig å kontrollere med medium til høye doser av kortikosteroider og minst et annet legemiddel i vedlikeholdsbehandling (3).

Astma er den vanligste kroniske sykdommen hos barn og unge, og man regner med at 10-12 prosent av alle skolebarn i Norge har astma (3). Det er antagelig en mindre andel av disse som har alvorlig astma med type 2-inflammasjon, og vil være aktuelle for behandling med dupilumab. Det er usikkert hvor mange norske pasienter som vil være aktuelle for metoden

Dagens behandling

Dagens behandling for barn mellom 6-11 år følger en trinnvis behandling med inhalasjonssteroider (ICS) og kortidsvirkende β 2-agonister (SABA), med 5 trinn. I tillegg til dette skal man redusere eksponering for kjente utløsende faktorer. For alvorlig astma er trinn 4 og trinn 5 de mest relevante, da andre behandlingsalternativer er utprøvd underveis. Anfallsmedisin (SABA) må brukes på hvert behandlingstrinn for å gi rask symptomlindring.

I trinn 4 vurderer man enten medium dose ICS i kombinasjon med langtidsvirkende β 2-agonist (LABA), høy dose ICS, eller høy dose ICS + tiotropium. Et annet alternativ er høy dose ICS pluss leukotrienhemmer (LTRA). I trinn 5 gjør man en vurdering av fenotype. Det kan bli aktuelt med tilleggsbehandling som tiotropium, Anti-IgE, Anti-IL5, høy dose ICS + LABA. Et annet alternativ er lav dose med orale kortikosteroider (OCS) med vurdering av bivirkninger. Fra man er 6 år og oppover vil inhalasjonsinnretningen som regel være pulverinhalator, pusteutløst spray eller spray + kammer med munnstykke. (3-5).

Virkningsmekanisme

Dupilumab er et humant rekombinant IgG4 monoklonalt antistoff som binder seg til og blokkerer reseptorene for interleukin-4 og interleukin-13. Dette er cytokiner som er viktige drivere av type 2 inflammasjonssykdom hos mennesker, som ved astma og atopisk dermatitt (1).

Tidligere godkjent indikasjon

Per i dag har dupilumab indikasjonene atopisk dermatitt, astma og kroniske rhinosinusitt med nasal polypose. Når det gjelder alvorlig astma er Dupilumab (Dupixent) kun godkjent til bruk for ungdom og voksne som er 12 år og eldre. Dupixent er indisert hos voksne og ungdom over 12 år som tillegg til vedlikeholdsbehandling av alvorlig astma med type 2-inflammasjon karakterisert ved forhøyede eosinofile celler i blod og/eller forhøyet fraksjon av utåndet nitrogenoksid (FeNO), og som er utilstrekkelig kontrollert med høydose ICS i tillegg til et annet legemiddel for vedlikeholdsbehandling (6).

Mulig indikasjon

Til behandling av alvorlig astma med type 2-inflammasjon hos barn $\geq$ 6-11 år (2).

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

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

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

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

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Barn (6-11 år) med ukontrollert/alvorlig astma (N = 407)	Dupilumab	Placebo	Årlig rate av alvorlig eksaserbasjon	VOYAGE, NCT02948959 EudraCT 2016-001607-23, Fase III	Avsluttet

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	Metoden er tidligere foreslått til nasjonal metodevurdering, men med andre indikasjoner (se Nye metoder ID2017_055 , ID2018_101 , ID2019_015 , ID2020_036).
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Ingen relevante identifisert systematiske oversikter eller metodevurderinger
Metodevarsel	Det foreligger minst et relevant (1,7).

4. Referanser

1. Dupilumab: Dupixent – Uncontrolled, persistent asthma in children aged 6 to 11 years – add on therapy. Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 23.08.2021 fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/dupilumab/>
2. Utkast agenda møte (CHMP): Hentet 20.08.2021 fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-19-22-july-2021-meeting_en.pdf
3. Asma hos barn (<12 år), NEL, sist oppdatert 02.08.2021. Hentet 20.08.2021 fra: <https://legehandboka.no/handboken/cliniske-kapitler/pediatric/tilstander-og-sykdommer/lunger-og-luftveier/astma-hos-barn>
4. Praktisk veileder for alvorlig astma hos voksne, Den norske Legeforeningen. Hentet 25.08.2021 fra: <https://www.legeforeningen.no/contentassets/9768b9ea8ed94cfaa89598e18fb2945b/praktisk-veileder-for-alvorlig-astma-hos-voksne.pdf>
5. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, GINA. Hentet 23.08.2021 fra: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2021/05/GINA-Main-Report-2021-V2-WMS.pdf>
6. Dupixent, Felleskatalogen. Hentet 20.08.2021 fra: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/dupixent-sanofi-aventis-645240>
7. Dupilumab in addition to controller medications for children aged 6 to 11 years with asthma. Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2021. Health Technology Briefing NIHRIO ID: 24119. Tilgjengelig fra https://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/2021/05/24119-TSID_10085-Dupilumab-for-Asthma-V1.0-MAY2021-NONCONF.pdf

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
17.09.2021	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden
*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no . Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.	

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2021_121: Dupilumab (Dupixent) til behandling av alvorlig astma med type 2 inflammasjon hos barn 6-11 år	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Ingen erfaring med bruk av dupilumab ved godkjent indikasjon for barn som er alvorlig atopisk eksem.
Er det klinisk behov for metoden?	Ja. Det er mange barn som lider av astma. En liten andel har alvorlig astma, anslagsvis 0,2-0,5 % av skolebarn. (Lang et al. 2008, Nordlund et al. 2014) Utilstrekkelig behandling og kontroll av symptomer går ut over livskvalitet og skolegang. (Everhart et al. 2009, Silverstein et al. 2001) Biologiske legemiddel ved alvorlig eosinofil astma til barn fra 6 år er p.t begrenset til mepolizumab (Nucala) og omalizumab (Xolair).
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Ingen erfaring
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Ja, barn under 6-11 år bør ha mulighet for samme tilbud som eldre barn og voksne for å sikre god astmakontroll dersom medikamentet kan dokumentere god effekt også i denne aldersgruppe. Foreløpig er kun abstrakt publisert. Der var astma eksaserbasjonsrate redusert med ca. 60 % ved bruk av dupilumab (se under), dvs en klinisk relevant effekt.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Det foreligger kun et abstrakt fra fase 3 VOYAGE studien: ATS Conference 2022 - Browse ATS 2021 Abstracts (thoracic.org)
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Andre biologiske legemiddel som kan brukes til samme aldersgruppe: Mepolizumab (Nucala) og omalizumab (Xolair).
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Mette Engan	Seksjonsoverlege	Barne- og ungdomsklinikken Haukeland Universitetssjukehus, Helse Bergen HF

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

Metodevurdering ansees som nyttig, men må kanskje avvente publiserte studier.

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2021_121	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Meget god. Sitter i en arbeidsgruppe som skriver retningslinjer for bruk av dette legemiddelet mot atopisk eksem i Norge
Er det klinisk behov for metoden?	Ja, det finnes tilfeller der vi nå bruker IL-5 femmer uten effekt – og hvor vi har bedre effekt av IL-4 hemmer.
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Har rekruttert ca 3-5 pasienter siste 6 mndr
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Ja, dette bør være tilgjengelig for astmapasienter ned til 6 års alder
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Ja
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	IL-5 hemmere er tilgjengelig.
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Ja: Dupilumab er ettersom jeg forstår godkjent for atopisk eksem.

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Tonje Reier-Nilsen	Overlege PhD	Barneavdeling for allergi og lungesykdommer

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

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_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.).

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.2.2018 NEI ☐

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

Indikasjonsutvidelse på alder, ingen endring i finansieringsansvar

Saksnummer 198-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_122 Anakinra (Kineret) til behandling av covid-19 hos voksne med pneumoni og risiko for å utvikle alvorlig respirasjonssvikt. (Metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Indikasjonsutvidelse.
- Foreløpig ikke MT i Norge eller EMA, men er under vurdering hos EMA.
- Legemiddelform: Injeksjonsvæske
- Immunsuppressivt middel, interleukinhemmer (IL-hemmer). Anakinra er et antistoff mot interleukin-1-reseptor.
- Generell behandling av covid-19 består av febernedssettende, oksygentilførsel og intravenøs væske etter behov. Bruk av respirator er aktuelt hos kritisk syke på intensivavdelingen. De fleste pasienter vil få behandling som reduserer risikoen for blodpropp. Per i dag anbefales også immundempende behandling med kortikosteroider og IL-6-hemmer (som tocilizumab) hos alvorlig og kritisk syke.
- Metoden vil ikke medføre bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis).
- Identifisert en dobbeltblindet randomisert fase III-studie mot placebo som er estimert avsluttet i desember i år, og en Fase II studie som har publisert foreløpige resultater.
- Legemiddelverket foreslår at det ikke gis oppdrag om en metodevurdering.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

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

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

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

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 01.06.2006.

Indikasjonsutvidelse, brukes ved en rekke andre tilstander, ingen endring i finansieringsansvar.

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Anakinra (Kineret) til behandling av covid-19 hos voksne pasienter med pneumoni med risiko for å utvikle alvorlig respirasjonssvikt

1.1 Oppsummering*

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

1.2 Kort om metoden	1.3 Metodetype	1.5 Finansieringsansvar	1.6 Fagområde
ATC-kode: L04AC03 Virkestoffnavn: Anakinra Handelsnavn: Kineret Legemiddelform: Injeksjonsvæske, oppløsning MT-søker/innehaver: Swedish Orphan Biovitrum (1)	☒ Legemiddel ☐ Annet: 1.4 Tag (merknad) ☐ Vaksine ☐ Genterapi ☐ Medisinsk stråling ☐ Companion diagnostics ☐ Annet:	☒ Specialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd: blåresept ☐ Kommune ☐ Annet:	Infeksjonssykdommer
1.7 Bestillingsanbefaling	1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering		
Metodevurderinger ☐ Fullstendig metodevurdering ☐ Hurtig metodevurdering (CUA) ☐ Forenklet vurdering ☐ Avvente bestilling ☒ Ingen metodevurdering Kommentar:	☒ Klinisk effekt relativ til komparator ☒ Sikkerhet relativ til komparator ☒ Kostnader / Ressursbruk ☒ Kostnadseffektivitet Kommentar: ☐ Juridiske konsekvenser ☐ Etske vurderinger ☐ Organisatoriske konsekvenser ☐ Annet		

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

Covid-19 (coronavirus disease 2019) skyldes koronaviruset SARS-Cov-2, som ble identifisert i januar 2020. Viruset er svært smittsomt og smitter hovedsakelig via dråpe- og kontaktsmitte. Inkubasjonstiden er vanligvis 4-5 dager. Nesten alle smittede utvikler symptomer innen 10 dager. Noen personer, særlig barn, kan ha covid-19 uten å utvikle symptomer, men de fleste syke får milde luftveissymptomer som går over uten behov for behandling i løpet av en til to uker. Etter 4-7 dager med milde symptomer utvikler noen lungebetennelse (pneumoni) med tung pust, forverring av hoste og stigende feber. En del covid-19-pasienter har behov for å bli innlagt på sykehus, og noen av dem trenger intensivbehandling. Ved kritisk sykdom ses oftest en kraftig inflammatorisk aktivering med forhøyede verdier av inflammatoriske markører (for eksempel CRP, ferritin, IL-6). Komplikasjoner som lungeskade, hjerte- og karsykdom og koagulasjonsforstyrrelser kan oppstå. Dødsfall forekommer blant noen av de som blir alvorlig syke. Innleggelse, intensivbehandling og dødsfall er vanligere hos eldre og personer med underliggende sykdommer (2).

Så langt i pandemien har 4 818 pasienter blitt lagt inn på norske sykehus grunnet covid-19, 912 av disse på intensivavdeling (3). Hvor mange pasienter med covid-19 som vil kunne være aktuelle for behandling med anakinra vil i stor grad avhenge av den videre smittesituasjonen for SARS-Cov-2.

Dagens behandling

Det finnes vaksine mot SARS-Cov-2 som gir god beskyttelse hos fullvaksinerte. Det finnes ikke spesifikke antivirale legemidler mot SARS-Cov-2 godkjent i Norge. Generell behandling av covid-19 består av febernedssettende, oksygentilførsel og intravenøs væske etter behov. Bruk av respirator er aktuelt hos kritisk syke på intensivavdelingen. De fleste pasienter vil få behandling som reduserer risikoen for blodpropp (4). Per i dag anbefales også immundempende behandling med kortikosteroider og IL-6-hemmer (som tocilizumab) hos alvorlig og kritisk syke (5).

Virkningsmekanisme

Anakinra er immunsuppressivt middel (et legemiddel som reduserer immunsystemets aktivitet). Anakinra er et antistoff mot interleukin-1-reseptor. Det hemmer effekten av interleukin-1, som er en viktig inflammatorisk mediator. Dette kan også tenkes å redusere inflammasjon og vevsskade ved en covid-19-infeksjon (1, 6).

Tidligere godkjent indikasjon

Revmatoid artritt (RA) - Kineret er indisert i kombinasjon med metotreksat for behandling av symptomer hos voksne med RA som ikke oppnår tilstrekkelig effekt med metotreksat alene.

Periodiske febersyndromer - Kineret er indisert til behandling av følgende autoinflammatoriske periodiske febersyndromer hos voksne, ungdommer, barn og spedbarn i alderen 8 måneder eller eldre med en kroppsvekt på 10 kg eller mer:

- Cryopyrinassosierte periodiske syndromer (CAPS), inkludert neonatal-onset multisystem inflammatorisk sykdom (NOMID)/ kronisk infantilt neurologisk, kutant, artikulært syndrom (CINCA), Muckle-Wells syndrom (MWS) og familiær kulde autoinflammatorisk syndrom (FCAS)
- Familiær middelhavsfeber (FMF): Kineret er indisert til behandling av familiær middelhavsfeber (FMF). Kineret bør gis i kombinasjon med kolkisin, hvis det er hensiktsmessig.
- Stills sykdom - Kineret er indisert til voksne, ungdommer, barn og spedbarn i alderen 8 måneder eller eldre med en kroppsvekt på 10 kg eller mer, for behandling av Stills sykdom, inkludert systemisk juvenil idiopatisk artritt (sJIA) og Stills sykdom i voksen alder (AOOS), med aktive systemiske trekk av moderat til høy sykdomsaktivitet, eller hos pasienter med fortsatt sykdomsaktivitet etter behandling med ikke-steroidale antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) eller glukokortikoider. (6)

Mulig indikasjon

Behandling av covid-19 hos voksne pasienter med pneumoni med risiko for alvorlig respirasjonssvikt (1)

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

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

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

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

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Sykehusinnlagte pasienter i Hellas og Italia ≥ 18 år med covid-19 og nedre luftveisinfeksjon med suPAR (løselig urokinase plasminogenaktivatorreseptor)-nivå ≥ 6 ng/ml n = 606	100 mg anakinra subkutan daglig i 10 dager	Placebo subkutan daglig i 10 dager	Frekvensdistribusjon av hver score av WHO's 11-punkts Clinical Progression Scale	NCT04680949 SAVE-MORE Fase III, dobbeltblindet, randomisert	Estimert avsluttet i desember 2021
Sykehusinnlagte pasienter i Hellas ≥ 18 år med covid-19 og nedre luftveisinfeksjon med suPAR-nivå ≥ 6 ng/ml Estimert n = 1000	100 mg anakinra subkutan daglig i 10 dager	Ingen	Andel pasienter som utvikler alvorlig respirasjonssvikt	NCT04357366 SAVE Fase II	Estimert avsluttet i april 2022 Foreløpige resultater publisert (7)

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Metoden, men med andre indikasjoner, er foreslått til nasjonal vurdering (for status se NyeMetoder ID2017_063 (Stills sykdom) og ID2019_144 (familier middelhavsfeber)).
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (8, 9, 10).
Metodevarsel	- Det foreligger flere relevante metodevarsler (se NyeMetoder ID2020_052 og ID2021_064 (remdisivir) og ID2021_101 (baricitinib)).

4. Referanser

1. [EMA starts evaluating the use of Kineret in adult COVID-19 patients at increased risk of severe respiratory failure | European Medicines Agency \(europa.eu\)](#). EMA nettside, publisert 2021 Jul 19.
2. Fakta om koronaviruset SARS-CoV-2 og sykdommen covid-19: Folkehelseinstituttet. (oppdatert 22. juni 2021). Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/nettpub/coronavirus/fakta-og-kunnskap-om-covid-19/fakta-om-koronavirus-coronavirus-2019-ncov/?term=&h=1>.
3. Statistikk om koronavirus og covid-19. Folkehelseinstituttet. (oppdatert 16. august 2021). Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/sv/smittsomme-sykdommer/corona/dags-og-ukerapporter/dags-og-ukerapporter-om-koronavirus/>
4. Covid-19-behandling. Oslo universitetssykehus nettside. Tilgjengelig fra: <https://oslo-universitetssykehus.no/behandlinger/covid-19>.
5. A living WHO guideline on drugs for covid-19. BMJ 2020;370:m3379 <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m3379>. (lest 17. august 2021)
6. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Kineret. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kineret-epar-product-information_no.pdf
7. Kyriazopoulou, E. et al. An open label trial of anakinra to prevent respiratory failure in COVID-19. Elife. 2021 Mar 8;10.
8. Somagutta MKR, et al. The Safety and Efficacy of Anakinra, an Interleukin-1 Antagonist in Severe Cases of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. Infect Chemother. 2021 Jun;53(2):221-237.
9. Kyriazopoulou, E. et al. Effect of anakinra on mortality in patients with COVID-19: a systematic review and patient-level meta-analysis. Lancet Rheumatol. 2021 Aug 9. Online ahead of print.
10. Rolling Collaborative Review of covid-19 treatments. Anakinra for the treatment of covid-19. Project ID: RCR07. Tilgjengelig fra: [EUnetHTA-COVID-19-RollingCR07-v13.0.pdf](#)

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
17.09.2021	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden
*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no . Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.	

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_122

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:

E-post:

Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.6.06. NEI ☐

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

Indikasjonsutvidelse, brukes ved en rekke andre tilstander, ingen endring i finansieringsansvar

Saksnummer: 199-21

Notat til Bestillerforum og Beslutningsforum for nye metoder

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder
Dato:	14.10.2021

Oppdrag ID2021_105 Ventilasjon av operasjonsstuer. Oppfølging av beslutning fra Bestillerforum for nye metoder 27.09.2021.

I Bestillerforum for nye metoder 27.09.2021 ble det protokollført følgende:

Bestillerforum for nye metoder (27.09.2021)

Det ble kommentert at utfall bør begrenses til faktiske infeksjoner.

Det ble også kommentert at det er behov for å se ventilasjon i sammenheng med flere faktorer, for eksempel logistikk og bekledning av personell.

Dette er ikke en metode som medfører behandling eller oppfølging av pasienter. Det ble drøftet rundt hvilken beslutningsvei som er den mest hensiktsmessige i dette tilfellet.

Sykehusbygg HF er eid av alle de fire helseregionene og er en ressursleverandør for sykehuseiere. Sykehusbygg HF bør være koblet tett på gjennom dette metodevurderingsarbeidet.

Beslutning

En metodevurdering gjennomføres ved Folkehelseinstituttet med involvering av ekspertise fra Sykehusbygg HF. Fagdirektørene tar ansvar for å sikre nødvendig deltagelse fra Sykehusbygg HF i arbeidet. Saken tas opp igjen på Bestillerforum sitt møte 25. oktober 2021 for diskusjon av type og innretning på metodevurderingen.

Det er behov for ytterligere diskusjon rundt oppdraget og Bestillerforum har bedt om at saken tas opp igjen.

Saksnummer: 200-21

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder
Dato:	15.10.2021

ID2019_122 Daratumumab (Darzalex), karfilzomib (Kyprolis) og deksametason som kombinasjonsbehandling ved tilbakefall av myelomatose. Innspill fra firma.

Hva saken omhandler i korte trekk

Metoden var oppe til behandling i Bestillerforum for nye metoder 30.03.2020 hvor beslutningen ble som følger:

En hurtig metodevurdering med kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for daratumumab (Darzalex), karfilzomib (Kyprolis) og deksametason som kombinasjonsbehandling ved tilbakefall av myelomatose.

Firma (Amgen) kommer nå med innspill om følgende:

Etter dialog med det kliniske fagmiljøet har Amgen utarbeidet en dokumentasjonspakke basert på subgruppen «lenalidomid-eksponerte pasienter» for å best mulig tilpasse dokumentasjonen til forventet bruk i norsk klinisk praksis. Bruk av denne legemiddelkombinasjonen på lenalidomid-eksponerte pasienter anbefales også i det Nasjonale handlingsprogrammet for myelomatose. På bakgrunn av dette ber vi derfor om at bestillingen endres til Karfilzomib (Kyprolis®), daratumumab (Darzalex®) og deksametason som kombinasjonsbehandling til pasienter som har fått tilbakefall av myelomatose og som tidligere har mottatt behandling med lenalidomid.

Vedlagt:

1. Innspill fra firma i sin helhet
2. Innspill fra Fredrik Schjesvold (overlege og leder for Oslo Myelomatosesenter)

Sak 200-21 Vedlegg 1

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*:	ID2019_122
Metodens tittel:	Karfilzomib (Kyprolis), daratumumab (Darzalex) og deksametason som kombinasjonsbehandling ved tilbakefall av myelomatose

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

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Navn	Johanne Mikkeltorg
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Amgen Norge
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	jmikkelb@amgen.com 418 68 118

3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)
Det ble i mars 2020 bestilt en hurtig metodevurdering (løp C) for Karfilzomib (Kyprolis), daratumumab (Darzalex) og deksametason som kombinasjonsbehandling ved tilbakefall av myelomatose. I utarbeidelsen av dokumentasjonspakken til metodevurdering har Amgen vært i dialog med fagmiljøet for å best mulig tilpasse dokumentasjonen til norsk klinisk praksis. Tilbakemeldingene vi har fått fra kliniske eksperter på myelomatose er at Kyprolis i kombinasjon med Darzalex og deksametason (KdD) vil bli brukt hos pasienter som tidligere har

mottatt behandling med lenalidomid. Amgen har derfor utarbeidet en dokumentasjonspakke basert på subgruppen «lenalidomid-eksponerte pasienter». Nasjonalt handlingsprogram for myelomatose anbefaler 1. linjebehandling med Velcade og lenalidomid, mens KdD har indikasjon og vil bli brukt til behandling av tilbakefall (fra og med 2. linje). Denne subgruppen var prespesifisert i den kliniske studien (CANDOR) som ligger til grunn for dokumentasjonspakken, og bruk av KdD for denne subgruppen er forventet å gjenspeile bruk i norsk klinisk praksis. Dette støttes av Fredrik Schjesvold, overlege og leder for Oslo Myelomatosesenter – se vedlagt uttalelse.

På bakgrunn av dette ber vi derfor om at bestillingen endres til Karfilzomib (Kyprolis®), daratumumab (Darzalex®) og deksametason som kombinasjonsbehandling til pasienter som har fått tilbakefall av myelomatose **og som tidligere har mottatt behandling med lenalidomid.**

Nærmere informasjon om metoden og innspill til PICO*

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

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

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

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

Beskriv kortfattet: Til pasienter som har fått tilbakefall av myelomatose og som tidligere har mottatt behandling med lenalidomid.

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

Beskriv kortfattet: Myelomatose behandles iht. Nasjonalt handlingsprogram

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

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

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

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

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

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

10. Andre kommentarer

11. Interesser og eventuelle interessekonflikter

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

Beskriv kortfattet: Innsender er ansatt i Amgen Norge.

Sak 200-21 Vedlegg 2

Oslo universitetssykehus HF
Oslo myelomatosesenter
Ullevål sykehus
Postboks 4956 Nydalen
0424 Oslo

Sentralbord: 915 02 770

Kreftklinikken
Avdeling for blodsykdommer
Poliklinikk blodsykdommer Ullevål

Vår ref.:

Deres ref.:

Saksbeh.:

Oppgis ved all henvendelse

Angående metodevurdering av Candor-regimet (Daratumumab-Carfilzomib-Dex)

Jeg har blitt kontaktet av Amgen med spørsmål om hvilke pasientgrupper som vil være aktuell for dette regimet.

Mitt svar er at dette regimet kun vil være aktuelt for pasienter som er eksponert for lenalidomide. Vårt handlingsprogram er helt klart på at Revlimid skal forsøkes før både daratumumab og carfilzomib i alle pasienter.

Mvh



Fredrik Schjesvold
Oslo myelomatosesenter
31Aug2021

Saksnummer: 201-21

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder og Statens legemiddelverk
Dato:	15.10.2021

Presisering av navn på metoder og oppdrag. Notat fra Sekretariatet for Nye metoder og Statens legemiddelverk.

Hva saken omhandler i korte trekk

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

Følgende bestilling har fått oppdatert indikasjonsordlyd ved MT godkjennelse:

- **D2020_076 Selpercatinib (Retsevmo) til behandling av voksne med avansert RET-fusjonspositiv ikke-småcellet lungekreft som trenger systemisk behandling etter tidligere behandling med immunterapi og/eller platinabasert kjemoterapi.**

Beslutning i Bestillerforum RHF (26.10.2020)

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for selpercatinib til behandling av voksne med avansert RET-fusjonspositiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) som trenger systemisk terapi.

Dette ble 15.10.2021 endret / presisert til:

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for selpercatinib (Retsevmo) til behandling av voksne med avansert RET-fusjonspositiv ikke-småcellet lungekreft som trenger systemisk behandling etter tidligere behandling med immunterapi og/eller platinabasert kjemoterapi.

- **ID2020_039 (Myalepta) som tillegg til kosthold som erstatningsterapi for å behandle komplikasjoner ved leptinmangel hos pasienter med lipodystrofi (LD):**
 - med bekreftet medfødt generalisert LD (Berardinelli-Seip syndrom) eller ervervet generalisert LD (Lawrence syndrom) hos voksne og barn fra 2 år og eldre
 - med bekreftet familiær partiell LD eller ervervet partiell LD (Barraquer-Simons syndrom), hos voksne og barn fra 12 år og eldre der standardbehandlinger har mislyktes i å oppnå adekvat metabolsk kontroll.

Beslutning i Bestillerforum RHF (31.08.2020)

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for metreleptin (Myalepta) til behandling av lipodystrofi.

Dette ble 15.10.2021 endret / presisert til:

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for metreleptin (Myalepta) som tillegg til kosthold som erstatningsterapi for å behandle komplikasjoner ved leptinmangel hos pasienter med lipodystrofi (LD):

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

Saksnummer: 202-21 Eventuelt