

Innkalling til møte i Bestillerforum RHF

Sted: Grev Wedelsplass 5, Oslo

Tidspunkt: Mandag 18. november kl. 13:00 - 14:30

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

Kopi: Hege Bue, Statens legemiddelverk
Sissel Husøy, Helsedirektoratet
Torunn Janbu, Helsedirektoratet
Dorthe Schultz, Strategi- og anskaffelsesavdelingen, OUS
Randi Midtgard Spørck, fagdirektørsekretariatet, Helse Nord RHF
Nora Gamst, Helse- og omsorgsdepartementet
Inger Mette Nilstad, Helse Midt-Norge RHF
Hanne Sterten, Helse Midt-Norge RHF
Barbra Schjoldager Frisvold, Sekretariatet Nye metoder
Ellen Nilsen, Sekretariatet Nye metoder
Helene Örtzhagen, Sekretariatet Nye metoder
Karianne Mollan Tvedt, Sekretariatet Nye metoder

Agenda:

Velkommen v/leder av Bestillerforum RHF Fagdirektør Geir Tollåli

- Sak 172-19 Protokoll fra møte 21. oktober 2019. *Til godkjenning.*
- Sak 173-19 Forslag ID2019_ 093 Antiøstrogen til behandling av avansert østrogenreseptor positiv eggstokk-, eggleder og bukhinnekarsinom (OC). *Til drøfting.*
- Sak 174-19 Forslag ID2019_094 Antiøstrogen til behandling av palliative pasienter med avansert eggstokk-, eggleder og bukhinnekarsinom (OC). *Til drøfting.*

NYE METODER

- Sak 175-19 Forslag ID2019_096 Venetoklaks (Venclyxto) i kombinasjon med rituksimab til behandling av kronisk lymfatisk leukemi hos pasienter som har mottatt minst en tidligere behandling. *Til drøfting.*
- Sak 176-19 Metodevarsel ID2019_097 Portable hjernescannere for tidlig deteksjon og bestemmelse av hjerneslag. *Til drøfting.*
- Sak 177-19 Metodevarsel ID2016_007 MR-veiledet høy-intensitet fokusert ultralyd i behandling av essensiell tremor. Oppdatert metodevarsel 2019. *Til drøfting.*
- Sak 178-19 Metodevarsel ID2019_098 Upadacitinib ved moderat til alvorlig revmatoid artritt (RA). *Til drøfting.*
- Sak 179-19 Metodevarsel ID2019_099 Apremilast (Otezla) til behandling av sår i munnhulen ved Behçets syndrom. *Til drøfting.*
- Sak 180-19 Metodevarsel ID2019_100 Venetoklaks (Venclyxto) i kombinasjon med obinituzumab til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL). *Til drøfting.*
- Sak 181-19 Metodevarsel ID2019_101 Ozanimod til behandling av relapserende remitterende multippel sklerose (RRMS). *Til drøfting.*
- Sak 182-19 Metodevarsel ID2019_102 Imlifidase til desensitiserende behandling (forbehandling) av høysensitive, voksne nyretransplantasjonspasienter med positiv kryssmatch mot en tilgjengelig, avdød donor. *Til drøfting.*
- Sak 183-19 Metodevarsel ID2019_103 Olaparib (Lynparza) som monoterapi til vedlikeholdsbehandling av metastatisk kreft i bukspyttkjertelen hos voksne med BRCA mutasjon som ikke har progrediert etter førstelinjebehandling med kjemoterapi. *Til drøfting.*
- Sak 184-19 Metodevarsel ID2019_104 Enzalutamid (Xtandi) til behandling av metastatisk hormonsensitiv prostatakreft. *Til drøfting.*
- Sak 185-19 Metodevarsel ID2019_105 Darolutamid til behandling av kastrasjonsresistent ikke-metastatisk prostatakreft. *Til drøfting.*
- Sak 186-19 Metodevarsel ID2019_106 Pexidartinib til behandling av kjempecelletumor i seneskjede. *Til drøfting.*
- Sak 187-19 Oppdrag ID2019_108 Asfotase alfa (Strensiq) – langtids enzymerstatningsbehandling hos pasienter med hypofosfatazi med pediatrik symptomdebut for å behandle skjelettmanifestasjoner av sykdommen. Oppfølging av Sak 14-19. Eventuelt (Bestillerforum RHF 23.09.2019). Forslagsskjema fra Sykehusinnkjøp HF, LIS og Egnethetsvurdering fra Statens legemiddelverk. *Til orientering.*
- Sak 188-19 ID2016_084 Regional varmebehandling ved høy-risiko bløtvevssarkom, EUnetHTA rapport ferdigstilt. Notat fra Folkehelseinstituttet. *Til drøfting.*
- Sak 189-19 ID2018_066 Emicizumab (Hemlibra) til rutineprofylakse ved hemofili A uten antistoff mot faktor VIII. Rapport til utkvittering som ønskes diskutert. *Til drøfting.*

NYE METODER

- Sak 190-19 Oppdrag om metodevurderinger hvor firma ikke har levert dokumentasjon. Oversikt fra Statens legemiddelverk. *Til drøfting.*
- Sak 191-19 Sykehusinnkjøp HF, medisinsk utstyr. Status og fokusområder for kommende år. ved Runar Skarsvåg. *Til orientering.*
- Sak 192 -19 ID2019_087 Canakinumab (Ilaris) Behandling av systemisk juvenil idiopatisk artritt (sJIA) etter behandlingssvikt eller intoleranse for anakinra (Kineret). Innspill fra firma om å avbestille oppdrag. *Til drøfting.*
- Sak 193-19 Verktøystøtte for Nye metoder- konsept. *Til drøfting.*
- Sak 194-19 Eventuelt

Møte i Bestillerforum RHF 21.10.2019

21. oktober 2019, 15:30 til 16:30

Helse Sør-Øst, Grev Wedels plass 5, Oslo

Deltakere

Geir Tollåli, Baard-Christian Schem, Jan Frich, Henrik Andreas Sandbu, Ingvild Grendstad, Camilla Hjelm, Asbjørn Mack, Sabrina Johannessen, Hanne Husom Haukland, Karianne Mollan Tvedt, Barbra Schjoldager Frisvold, Helene Orthagen, Ellen Nilsen, Runar Skarsvåg, Øyvind Melien, Trygve Ottersen, Gunhild Hagen (Sak 158-19), Atle Fretheim (Sak 158-19), Liv Giske (Sak 159-19), Ingrid Harboe (Sak 159-19), Helene Arentz-Hansen (Sak 159-19), Vida Hamidi (Sak 158-19)

Møteprotokoll

Sak 150-19 Protokoll fra møte 23. september 2019. Til godkjenning.

Protokoll fra møtet 23. september 2019 ble godkjent. Protokollen er publisert.

Sak 151-19 Forslag ID2019_087 Canakinumab (Ilaris) til behandling av systemisk juvenil idiopatisk artritt (sJIA) etter behandlingssvikt eller intoleranse for anakinra (Kineret). Til drøfting.

Beslutning

Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for canakinumab (Ilaris) til behandling av systemisk juvenil idiopatisk artritt (sJIA) etter behandlingssvikt eller intoleranse for anakinra (Kineret).

Sak 152-19 Forslag ID2019_088 Brolucizumab (Beovu) til behandling av neovaskulær aldersrelatert makuladegenerasjon (AMD), "våt AMD", hos voksne. Til drøfting.

Beslutning

Forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader gjennomføres ved Statens legemiddelverk for brolucizumab (Beovu) til behandling av neovaskulær aldersrelatert makuladegenerasjon (AMD), "våt AMD", hos voksne.

Sak 153-19 Metodevarsel ID2019_086 Intrakoronar litotripsi til behandling av koronararteriesykdom. Til drøfting.

Metoden er relevant, men det finnes begrenset med dokumentasjon. Ulike tilbakemeldinger fra fagmiljøene.

På nåværende tidspunkt er det for tidlig å avgjøre type metodevurdering som bør gjennomføres. Folkehelseinstituttet kan ta utgangspunkt i foreliggende dokumentasjon, samt be om innsending av nødvendig dokumentasjon fra leverandøren. Hensiktsmessig nivå for metodevurderingen kan så avklares med Bestillerforum RHF.

Beslutning

Metodevurdering gjennomføres ved Folkehelseinstituttet av intrakoronar litotripsi til behandling av koronararteriesykdom. Folkehelseinstituttet påbegynner arbeidet og kommer tilbake til Bestillerforum RHF med forslag på nivå for metodevurdering.

Sak 154-19 Metodevarsel ID2019_090 Ivosidenib til behandling av voksne pasienter med relapsert eller refraktær akutt myelogen leukemi med isositrat dehydrogenase- 1 (DH-1) R132 mutasjon. Til drøfting.

Bestillerforum RHF forsøker å identifisere hvilke legemiddelindikasjoner som kan gå i et forenklet metodevurderingsløp. På nåværende tidspunkt er det for tidlig å avgjøre hvordan metodevurderingen bør gjennomføres. Det finnes per nå kun en fase I studie.

En metodevurdering vil være et samarbeid mellom Statens legemiddelverk og Folkehelseinstituttet da metoden inkluderer vurdering av relevant diagnostisk test.

Beslutning

Bestillerforum RHF ber ikke om nasjonal metodevurdering på nåværende tidspunkt. Statens legemiddelverk melder inn saken på ny til Bestillerforum RHF når metoden er kommet lenger i MT-prosessen.

Sak 155-19 Metodevarsel ID2019_091 Humanfibrinogen (Fibryga) som substitusjonsbehandling ved ukontrollerte, alvorlige blødninger hos pasienter med ervervet fibrinogenmangel. Til drøfting.

Det finnes anbud på sykdomsområdet. Hvilken type forenklet metodevurdering som er mest hensiktsmessig må avklares nærmere. Statens legemiddelverk og Sykehusinnkjøp HF, LIS kommer tilbake med forslag til presisering av oppdrag.

Beslutning

Forenklet metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for humanfibrinogen (Fibryga) som substitusjonsbehandling ved ukontrollerte, alvorlige blødninger hos pasienter med ervervet fibrinogenmangel. Statens legemiddelverk og Sykehusinnkjøp HF, LIS samarbeider og melder tilbake til Bestillerforum RHF.

Sak 156-19 Metodevarsel ID2019_092 Brigatinib (Alunbrig) som førstelinjebehandling av ALK-positiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC). Til drøfting.

Beslutning

Forenklet metodevurdering med vurdering av relativ effekt mot alektinib gjennomføres av Statens legemiddelverk for brigatinib (Alunbrig) som førstelinjebehandling av ALK-positiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC).

Sak 157-19 Metodevarsel ID 2019_095 Gilteritinib til behandling av akutt myeloid leukemi (AML). Til drøfting.

Beslutning

Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for gilteritinib til behandling av akutt myeloid leukemi (AML).

Folkehelseinstituttet har ansvar for å gjennomføre vurderingen av den tilhørende testen.

Sak 158-19 ID2018_004_Sykdoms-modifiserende behandling ved relapserende remitterende multippel sklerose (RRMS). Innspill fra Roche og LMI. Til drøfting

Folkehelseinstituttet gikk igjennom innspillene som er kommet fra Roche og Legemiddelindustriforeningen (LMI).

Beslutning

Folkehelseinstituttet ga en orientering med kommentarer til Bestillerforum RHF med utgangspunkt i innspillene fra Roche og LMI som var vedlagt i saksdokumentene. Dette ble tatt til etterretning.

Sak 159-19 ID2017_100_Organdonasjon med bruk av normoterm regional perfusjon. Gjennomgang av status for arbeid med oppdrag ved Folkehelseinstituttet. Til orientering

Folkehelseinstituttet gikk igjennom status. Informasjonen ble tatt til etterretning.

Sak 160-19 ID2017_059 Niraparib (Zejula) til behandling av kreft i eggstokk, eggleder og bukhinne. Foreslår å dele opp oppdrag i to deler. Notat fra Statens legemiddelverk. Til drøfting.

Statens legemiddelverk foreslår å dele opp oppdraget i to bestillinger ettersom indikasjonen til dette legemidlet inkluderer to forskjellige pasientpopulasjoner (BRCA mutasjon vs. BRCA-negative). I tillegg er det to forskjellige løp for de to pasientpopulasjonene (del 1 omfattes av anbudssystemet vs. del 2 som ikke gjør det).

Beslutning

Bestillerforum RHF ber Statens legemiddelverk dele oppdraget i to:

Del 1: Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for niraparib (Zejula) til vedlikeholdsbehandling av BRCA-positive pasienter med tilbakefall av platinasensitiv, høygradig serøs kreft i ovarieepitel eller eggleder eller primær peritonealkreft, med respons (fullstendig eller delvis) på platinabasert kjemoterapi (ID2017_059)

Del 2: Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for niraparib (Zejula) til vedlikeholdsbehandling av BRCA-negative pasienter med tilbakefall av platinasensitiv, høygradig serøs kreft i ovarieepitel eller eggleder eller primær peritonealkreft, med respons (fullstendig eller delvis) på platinabasert kjemoterapi. (ID2019_107)

Sak 161-19 ID2016_047 Alektinib (Alecensa) til andrelinjebehandling av ALK positiv ikke små-cellet lungekreft. Oppdrag foreslås avbestilt. Notat fra Statens legemiddelverk. Til drøfting.

Alektinib ble besluttet innført til førstelinjebehandling av ALK-positiv, avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) av Beslutningsforum for nye metoder 25. juni 2018. Alektinib har også godkjent indikasjon som andrelinjebehandling: "Monoterapi til behandling av voksne med ALK-positiv, avansert NSCLC tidligere behandlet med krizotinib." På bakgrunn av innføringen av alektinib som førstelinjebehandling av ALK-positiv, avansert NSCLC, anbefaler Legemiddelverket at ID2016_047 alektinib (Alecensa) til andrelinjebehandling av ALK positiv ikke små-cellet lungekreft avbestilles. Pasientgruppen er svært begrenset og har et eksisterende behandlingstilbud.

Beslutning

Bestillerforum RHF avbestiller nasjonal metodevurdering av alektinib (Alecensa) til andrelinjebehandling av ALK positiv ikke små-cellet lungekreft (ID2016_047).

Sak 162-19 ID2019_084 Endoskopisk lungevolumreduksjon – revurdering. Notat fra Folkehelseinstituttet. Til drøfting.

Folkehelseinstituttet har identifisert dokumentasjon for mulige bruksområder. Det er grunnlag for å gjennomføre en metodevurdering.

Beslutning

Hurtig metodevurdering gjennomføres av Folkehelseinstituttet for bruken av endobronkial ventil for reduksjon av lungevolum ved avansert emfysem samt bronkopleurale fistler og langvarig pneumothorax.

Sak 163-19 Eventuelt

Ingen saker til eventuelt.

Saksnummer 173-19 Oppsummering fra sekretariatet

ID2019_ 093 Antiøstrogener til behandling av avansert østrogenreseptor positiv eggstokk-, eggleder og bukhinnekarsinom (OC). (forslag)

Kort om metoden fra forslag:

- Forslagsstiller er Norsk gynekologisk forening
- Forslag: Ved hormonreseptorpositiv ovarialcancer bør aromatasehemmere (for eksempel letrozol) vurderes som vedlikeholdsbehandling med lav bivirkningsprofil til progresjon.
- Studier har vist at pasienter med hormonreseptor positiv OC stadium II-IV har forbedret PFS ved antihormonell vedlikeholdsbehandling etter avsluttet 1. linjebehandling.
- Behandling med antiøstrogener gir betydelig mindre bivirkninger enn kjemoterapi og gir dermed akseptabel livskvalitet.
- Et problem for bruken er at legemidlet ikke er på blåresept. Derfor er konvensjonell behandling med kjemoterapi eneste alternativ, noe som gir flere alvorlige bivirkninger og redusert livskvalitet for pasientene, og i tillegg gir ofte dårligere respons og er betydelig mer ressurskrevende for spesialisthelsetjenesten.
- Ofte unge pasienter med lavgradig OC.
- 480 nye OC pas /år og ca 5% av disse er lavgradige. Av disse har ca 50-70% avansert sykdom og av disse er de fleste ER positive og kan ha nytte av antiøstrogener.
- Pasientgruppen har dårlig prognose, 45% 5-års overlevelse.

Tilleggsinformasjon fra SLVs egnethetsvurdering (hele vurderingen vedlagt):

- Letrozol refunderes under blåresept for bruksområdet brystkreft.
- Letrozol har gått at patent og har siden 2011 vært inkludert i trinnprisordningen. Legemiddelkostnaden og ressursbruken ved bruk av metoden per pasient per år vurderes som nokså lav. (Ved dosering 2,5 mg per dag blir legemiddelkostnaden ca. 4400 NOK per år)
- Foreslåtte «off-label» bruken vil kunne dekkes etter individuell søknad under § 3, under blå resept. Iht. HELFO har de mottatt og behandlet noen søknader på dette bruksområdet.
- Bruksområdet ved OC skal også være beskrevet i en ny versjon av nasjonale retningslinjer for gynekologisk kreft som er under revisjon (ikke publisert).
- Det kan være nødvendig å gjøre en bredere gjennomgang av dokumentasjonsgrunnlaget (effekt og sikkerhet) for bruk av aromatasehemmere (letrozol og anastrozol) ved OC. Det finnes noe dokumentasjon på effekt ved «off-label» bruk ved OC. Det er publisert resultater fra nyere retrospektive studier der pasienter med hhv lavgradig og høygradig serøs OC har blitt behandlet med antiøstrogener.
- Letrozol har gått av patent og levering av dokumentasjon fra produsenter til en standard hurtig metodevurdering for «off-label» bruk vil være lite aktuelt.
- Hvis det kliniske miljøet vurderer at det er behov for en bredere kunnskapsoppsummering, kan det være aktuelt å gjøre en fullstendig metodevurdering. Foreløpig er det ikke relevant å gjøre det innenfor Nye Metoder, siden bruken i dag ikke finansieres i sykehus.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen

NYE METODER

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Faglig innspill: Det norske gyn-onkologiske miljø har erfaring med bruken av aromatasehemmere fra tidligere, både fra vanlig klinisk praksis og i kliniske studier for livmorkreft. Bivirkningsprofilen er kjent og rutiner for håndtering og oppfølging er kjent. Den nye viten om nytten ved letrozol-behandling av LGSOC har raskt blitt implementert. Medikamentet forskrives, men pasientene må betale da det ikke kan forskrives på blåresept. Tilgjengelige data viser en type langtidsrespons som vi ikke har sett på konvensjonell terapi tidligere og som vurderes som klinisk relevant, spesielt gitt at tumortypen har redusert følsomhet for kjemoterapi, selv om overlevelsedata enda ikke foreligger. Samtidig vi vet at det er beskrevet et verdifullt antall langtidsrespondere. Aktuelle studie illustrer også viktigheten av valg av persontilpasset behandling.

Samlet vurdering / prioritering: Faglig innspill om at antiøstrogen behandling vil være nyttig også ved ovarialcancer (pt. ikke godkjent indikasjon). Begge medikamenter (ref. ID2019_094) er i tablettform, og vil ved ny indikasjon trolig ikke finansieres i spesialisthelsetjenesten.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Innhentet informasjon fra RELIS Sør-Øst, som har gjort søk i Medline: RELIS har kun oppsummert de artiklene de har funnet innenfor tidsrammen, med en beskrivelse av type dokumentasjon. Det er forbehold om at det ikke er utfyllende.

-For begge legemidlene (se også sak ID2019_094) består dokumentasjonen hovedsakelig av kohortestudier eller åpne kliniske studier der behandlingen ikke har vært blindet eller randomisert. Det må vurderes om pasientene som har inngått i studiene er representative for de pasientene metodevurderingen skal omfatte når det gjelder sykdomsstadium og krefttype.

Samlet vurdering / prioritering: Drøftes i møtet.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen vedlagt):

Retningslinjesekretariatet:

- Kan påvirke Nasjonalt handlingsprogram for gynekologiske kreft.
- Rimelig medikament velkjent på blå resept i behandling av hormonfølsom brystkreft. Ikke godkjent indikasjon. Bør kanskje vurderes utenom Nye metoder?

Finansieringsdivisjonen:

- Letrozol er folketrygdfinansiert ved indikasjonen brystkreft og ikke overført til RHF-ene på bakgrunn av stor andel forskrivere i allmennpraksis. Det er ikke mulighet til å overføre deler av bruken til RHF-ene slik systemet for plassering av finansieringsansvar fungerer i dag.

-Metoden i forslaget er bruk utenfor godkjent indikasjon og forskriver må derfor søke Helfo om individuell stønad og bruken oppfylle Helfos krav til dokumentasjon. Dokumentert anbefaling fra nasjonale retningslinjer kan også legges til grunn.

Forslag om nasjonal metodevurdering

Viktig informasjon – se på dette først!

- Innsendte forslag til nasjonale metodevurderinger vil bli publisert i sin helhet. Dersom forslagsstiller mener det er nødvendig informasjon for utfylling av skjemaet som ikke kan offentliggjøres, ta kontakt med sekretariatet før innsending.
Forslagsstiller er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet (kryss av): ☒
- Forslagsstiller har fylt ut punkt 19 nedenfor: «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av): ☒
- Dette skjemaet brukes for å sende inn forslag om metodevurdering på nasjonalt nivå i Nye metoder. Skjemaet gjelder ikke forslag om forskningsprosjekter. En metodevurdering er en type kunnskapsoppsummering, og for at en slik skal kunne utføres, behøves dokumentasjon eksempelvis fra gjennomførte kliniske studier. Manglende dokumentasjonsgrunnlag kan være en av årsakene til at Bestillerforum RHF ikke gir oppdrag om en metodevurdering.
- Hvis forslaget gjelder et medisinsk utstyr, er forslagsstiller kjent med dokumentet «[Veiledende kriterier for håndtering av medisinsk utstyr i Nye metoder](#)» (link) (kryss av): ☐

Kontaktinformasjon:

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

Norsk Gynonkologisk forum v. styremedlem Anne Dørum

Navn på kontaktperson:

Anne Dørum (anndoe@ous-hf.no)

Telefonnummer:

95276022

E-postadresse:

anndoe@ous-hf.no

Dato og sted:

09.09.19

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

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

- 1) Forslag om antiøstrogener (Letrozol) ved behandling av avansert østrogenreseptor positiv eggstokk-, eggleder og bukhinnekarsinom (OC).
- 2) Forslag om antiøstrogen/Tamoxiphen til palliative pasienter med avansert eggstokk-, eggleder og bukhinnekarsinom (OC).

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

- 1) Forslag om bruk av antiøstrogener (Letrozol) ved behandling av avansert østrogenreseptor positiv eggstokk-, eggleder og bukhinnekarsinom (OC).

Hormonreseptor positiv OC stadium II-IV. Studier har vist at pasienter med hormonreseptor positiv OC stadium II-IV har forbedret PFS ved antihormonell vedlikeholdsbehandling etter avsluttet 1. linjebehandling. Behandling med antiøstrogener gir betydelig mindre bivirkninger enn kjemoterapi og gir dermed akseptabel livskvalitet. Behandlingen vil vanligvis pågå inntil progresjon (*Gershenson 2017*).

- 2) Forslag om antiøstrogen/Tamoxiphen til palliativ behandling av avansert OC uavhengig av hormonreseptorstatus.

I enkelte palliative situasjoner med avansert OC kan Tamoxifen uavhengig av hormonreseptorstatus, stabilisere og lindre sykdommen en periode uten vesentlige bivirkninger med god livskvalitet (*Lindemann et al 2017*). Tamoxifen er et antiøstrogen med delvis agonistiske effekter, som bindes kompetitivt til østrogenreseptor intracellulært. I tillegg har tamoxifen også effekter på vekstfaktorer som insulinliknende vekstfaktor 1 (insulin-like growth factor-1 (IGF-1)) (*Ørbo 1996, Erikstein BK 2018*).

Et problem for bruk er at medikamentene ikke kan fåes på blå resept. Derfor er konvensjonell behandling med kjemoterapi eneste alternativ, noe som gir flere alvorlige bivirkninger og redusert livskvalitet for pasientene, og i tillegg gir ofte dårligere respons og er betydelig mer resurskrevende for spesialisthelsetjenesten.

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

OC er den 6. mest vanlige kreftformen blant kvinner, med om lag 450 nye tilfeller årlig og 5 års overlevelse er 40%. Avansert OC (>stadium I) er vanligst, om lag 70%, og 5 års overlevelse er kun 20-25%. Ved tilbakefall er det få kurative behandlingsalternativer.

De fleste opplever gjentatte tilbakefall som behandles med kjemoterapi med betydelig bivirkninger og redusert livskvalitet, som etter hvert har mindre effekt på kreftsykdommen med kortere behandlingsfritt intervall.

En mindre andel OC, omlag 30-40%, er hormonreseptor positive. Det gjelder særlig de lavgradige karsinomene. Disse karsinomene responderer dårlig på kjemoterapi.

Dokumentasjon

Hormonreseptor positiv OC stadium II-IV. Studier har vist at pasienter med hormonreseptor positiv OC stadium II-IV har forbedret PFS ved antihormonell vedlikeholdsbehandling etter avsluttet 1. linjebehandling. Ved recidiv er dagens behandling tung kjemoterapi med kun moderat respons. Behandling med antiøstrogen gir betydelig mindre bivirkninger enn standard kjemoterapi og gir dermed akseptabel livskvalitet. Behandlingen vil vanligvis pågå inntil progresjon (Gershenson 2017).

Palliativ behandling av avansert OC uavhengig av hormonreseptorstatus. Det er vist at i enkelte palliative situasjoner med avansert OC kan Tamoxifen, uavhengig av hormonreseptorstatus, stabilisere og lindre sykdommen en periode uten vesentlige bivirkninger med god livskvalitet (Lindemann et al 2017). Tamoxifen er et antiøstrogen med delvis agonistiske effekter, som bindes kompetitivt til østrogenreseptor intracellulært. I tillegg har tamoxifen også effekter på vekstfaktorer som insulinliknende vekstfaktor 1 (insulin-like growth factor-1 (IGF-1) (Ørbo 1996, Erikstein BK 2018).

Forslag til bruk:

Ved hormonreseptorpositiv ovarialcancer bør aromatasehemmere vurderes som vedlikeholdsbehandling med lav bivirkningsprofil feks Letrozol (Femar 2.5 mg x1) til progresjon. (Gershenson 2017).

Ved palliativ behandling av avansert OC uavhengig av hormonreseptorstatus kan Tamoxifen stabilisere sykdommen en periode uten vesentlige bivirkninger (Lindemann et al 2017). Tamoxifen er et antiøstrogen med delvis agonistiske effekter, som bindes kompetitivt til østrogenreseptor intracellulært. I tillegg har tamoxifen også effekter på vekstfaktorer som insulinliknende vekstfaktor 1 (insulin-like growth factor-1 (IGF-1) (Ørbo 1996, Erikstein BK 2018).

REFERANSER

Gershenson DM, Bodurka DC, Coleman RL, Lu KH, Malpica A, Sun CC. Hormonal Maintenance Therapy for Women With Low-Grade Serous Cancer of the Ovary or Peritoneum. *J Clin Oncol.* 2017 Apr 1;35(10):1103-1111. doi: 10.1200/JCO.2016.71.0632. Epub 2017 Feb 21.

Lindemann K, Gibbs E, Åvall-Lundqvist E, dePont Christensen R, Woie K, Kalling M, Auranen A, Grenman S, Hoegberg T, Rosenberg P, Skeie-Jensen T, Hjerpe E, Dørum A, GebSKI V, Kristensen. Chemotherapy vs tamoxifen in platinum-resistant ovarian cancer: a phase III, randomised, multicentre trial (OvaResist). *G.Br J Cancer.* 2017 Feb 14;116(4):455-463. doi: 10.1038/bjc.2016.435. Epub 2017 Jan 24.

Erikstein BK. 17. oktober 2018. Tidsskr Nor Legeforen. www.tidsskriftet.no).

Ørbo A, Lindal S, Mortensen E. Tamoxifen og endometriecancer. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1996; 116: 1877-8

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

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

5. Hva omfatter metoden (flere kryss mulig)?

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

*Hvis metoden er CE-merket:

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

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

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

6. Metodens bruksområde:

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

Forslag til bruk:

- 1) Ved hormonreseptorpositiv ovarialcancer bør aromatasehemmere vurderes som vedlikeholdsbehandling med lav bivirkningsprofil feks Letrozol (Femar 2.5 mg x1) til progresjon. (Gershenson 2017).
- 2) Ved palliativ behandling av avansert OC uavhengig av hormonreseptorstatus kan Tamoxifen stabilisere sykdommen en periode uten vesentlige bivirkninger (Lindemann et al 2017)

7. Finansieringsansvar

Ja Nei

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

"Klikk her og beskriv nærmere om finansieringsansvar"

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

Ja Nei
☒ ☐

Anbefalt i Nasjonal handlingsprogram for ovarial cancer (revisjon 2018-19)

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

Ja Nei
☐ ☒

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

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

Forslag til bruk:

- 1) Ved hormonreseptorpositiv ovarialcancer bør aromatasehemmere vurderes som vedlikeholdsbehandling med lav bivirkningsprofil feks Letrozol (Femar 2.5 mg x1) til progresjon. (Gershenson 2017).
- 2) Ved palliativ behandling av avansert OC uavhengig av hormonreseptorstatus kan Tamoxifen stabilisere sykdommen en periode uten vesentlige bivirkninger (Lindemann et al 2017)

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

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

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

- 1) Forslag om bruk av antiøstrogener (Letrozol) ved behandling av avansert østrogenreseptor positiv eggstokk-, eggleder og bukkinnekarsinom (OC).
Hormonreseptor positiv OC stadium II-IV. Studier har vist at pasienter med hormonreseptor positiv OC stadium II-IV har forbedret PFS ved antihormonell vedlikeholdsbehandling etter avsluttet 1. linjebehandling. Behandling med antiøstrogener gir betydelig mindre bivirkninger enn kjemoterapi og gir dermed akseptabel livskvalitet. Behandlingen vil vanligvis pågå inntil progresjon (Gershenson 2017). Behandlingen er betydelig mindre kostbar og resurskrevende for spesialisthelsetjenesten enn konvensjonell kjemoterapi.
- 2) Forslag om antiøstrogen/Tamoxiphen til palliativ behandling av avansert OC uavhengig av hormonreseptorstatus. I enkelte palliative situasjoner med avansert OC kan Tamoxifen uavhengig av hormonreseptorstatus, stabilisere og lindre sykdommen en periode uten vesentlige bivirkninger med god livskvalitet (Lindemann et al 2017). Alternativ er kjemoterapi for symptomlindring, som er mer kostbar og resurskrevende for spesialisthelsetjenesten.
Et problem for bruk er at medikamentene ikke kan fåes på blå resept. Derfor er konvensjonell behandling med kjemoterapi eneste alternativ, noe som gir flere alvorlige bivirkninger og redusert livskvalitet for pasientene, og i tillegg gir ofte dårligere respons og er betydelig mer resurskrevende for spesialisthelsetjenesten.

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

Få bivirkninger. Ofte unge pasienter med lavgradig OC. Behandlingen er betydelig mindre kostbar og resurskrevende for spesialisthelsetjenesten enn konvensjonell kjemoterapi.

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Pasientgruppen har dårlig prognose, 45% 5-års overlevelse. Alternativ er gjentatte linjer med tung kjemoterapi.

Forventet effekt

- 1) Letrozol; forsinke progresjon eller tilbakefall
- 2) Tamoxiphen; lindre stabilisere i palliative setting.

Sikkerhet

Kjendte bivirkninger av ikke alvorlig art.

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

480 nye OC pas /år og ca 5% av disse er lavgradige. Av disse har ca 50-70% avansert sykdom og av disse er de fleste ER positive og kan ha nytte av antiøstrogener.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Pasientene har mindre bivirkninger enn om de skulle fått tradisjonell kjemoterapi og derfor betydelig mindre krevende for spes.helsetjenesten.

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

Allerede anbefalt i «Nasjonalt handlingsprogram for ovarialcancer»

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

Gershenson DM, Bodurka DC, Coleman RL, Lu KH, Malpica A, Sun CC. Hormonal Maintenance Therapy for Women With Low-Grade Serous Cancer of the Ovary or Peritoneum. J Clin Oncol. 2017 Apr 1;35(10):1103-1111. doi: 10.1200/JCO.2016.71.0632. Epub 2017 Feb 21.

Lindemann K, Gibbs E, Åvall-Lundqvist E, dePont Christensen R, Woie K, Kalling M, Auranen A, Grenman S, Hoegberg T, Rosenberg P, Skeie-Jensen T, Hjerpe E, Dørum A, Gebiski V, Kristensen. Chemotherapy vs tamoxifen in platinum-resistant ovarian cancer: a phase III, randomised, multicentre trial (Ovaresist). G.Br J Cancer. 2017 Feb 14;116(4):455-463. doi: 10.1038/bjc.2016.435. Epub 2017 Jan 24.

Erikstein BK. 17. oktober 2018. Tidsskr Nor Legeforen. www.tidsskriftet.no).

Ørbo A, Lindal S, Mortensen E. Tamoxifen og endometriecancer. Tidsskr Nor Lægeforen 1996; 116: 1877-8

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

Letrozol Orifarm 2,5 mg tablett
Femar 2,5 mg (Letrozol) Novartis

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

"Klikk her og skriv"

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

Forslaget er utarbeidet av styret i Norsk Gyn-onkologisk Forening v styremedlem Anne Dørum

19. Interesser og eventuelle interessekonflikter

Beskriv forslagstillers relasjoner eller aktiviteter som kan påvirke, påvirkes av eller oppfattes av andre å ha betydning for den videre håndteringen av metoden som foreslås metodevurdert. (Eksempler: Forslagsstiller har økonomiske interesser i saken. Forslagsstiller har eller har hatt oppdrag i tilslutning til eller andre bindinger knyttet til metoden eller aktører som har interesser i metoden.)

"Klikk her og skriv"



Bestilling nr ID2019_093

Tittel på bestillingen:

Forslag om antiøstrogen (Letrozol) ved behandling av avansert østrogenreseptor positiv eggstokk-, eggleder og bukkinnekarsinom (OC).

Medisinsk effekt og nyhetsverdi:

Letrozol er et eldre legemiddel som har bred indikasjon ved brystkreft. Legemidlet refunderes i dag på blåresept ved brystkreft. Letrozol har gått av patent og er fra 2011 inkludert i trinnprisordningen.

Behandling med letrozol er aktuelt ved hormonreseptor positiv OC stadium II-IV. Forslagsstiller fremhever at studier har vist at pasienter med hormonreseptor positiv OC stadium II-IV har forbedret PFS ved antihormonell vedlikeholdsbehandling etter avsluttet 1. linjebehandling. Konvensjonell behandling med kjemoterapi eneste alternativ. De fleste opplever gjentatte tilbakefall som behandles med kjemoterapi med betydelig bivirkninger og redusert livskvalitet, som etter hvert har mindre effekt på kreftsykdommen med kortere behandlingsfritt intervall. Forslagsstiller anslår at en mindre andel OC, omlag 30-40%, er hormonreseptor positive. Det gjelder særlig de lavgradige karsinomene. Disse karsinomene responderer dårlig på kjemoterapi. Behandling med antiøstrogen gir betydelig mindre bivirkninger enn standard kjemoterapi og gir dermed akseptabel livskvalitet. Forslagsstiller påpeker at behandlingen vil være mindre kostbar og ressurskrevende for spesialisthelsetjenesten enn konvensjonell kjemoterapi.

Forslag til bruk:

Ved hormonreseptorpositiv ovarialcancer bør aromatasehemmere vurderes som vedlikeholdsbehandling f.eks letrozol (Femar 2.5 mg x 1) . Behandlingen vil vanligvis pågå inntil progresjon (*iht Gershenson 2017*).

Anslag på aktuelle pasienter:

Det anslås 480 nye OC pas /år og at ca 5% av disse er lavgradige. Av disse har ca 50-70% avansert sykdom og av disse er de fleste ER positive og kan ha nytte av antiøstrogen. Basert på disse anslagene er behandlingen aktuell for maks 12- 17 pasienter per år. Ut i fra opplysninger som er gitt i forslaget er det uklart om pasientgruppen kun skal omfatte lavgradig OC. Alternativt: Det anslås 480 nye tilfeller årlig der avansert OC (>stadium I) er vanligst dvs. om lag 70%. En mindre andel OC, omlag 30-40%, er hormonreseptor positive. Gir anslagsvis 100 -135 pasienter per år.

Legemiddelkostnader (inkl. mva)

Ved dosering 2,5 mg per dag blir legemiddelkostnaden ca. 4400 NOK per år (4 x 2,5 mg 100 pakn. á 1099 NOK, basert på gjeldende refusjonspris)

Finansieringsordning:

Blåresept

Regulatorisk status for markedsføringstillatelse (MT):

Har MT

Leveringstid:

Se vurdering under



Legemiddelverkets vurdering av bestillingens relevans/egnetthet :

Letrozol refunderes i dag under blåresept for bruksområdet brystkreft. Det finnes noe dokumentasjon på effekt ved «off-label» bruk ved OC. Det er publisert resultater fra nyere retrospektive studier der pasienter med hhv lavgradig og høygradig serøs OC har blitt behandlet med antiøstrogener^{1,2}

Bruksområdet ved OC skal også være beskrevet i en ny versjon av nasjonale retningslinjer for gynekologisk kreft som er under revisjon (ikke publisert). Letrozol har gått ut patent og har siden 2011 vært inkludert i trinnprisordningen. Legemiddelkostnaden og ressursbruken ved bruk av metoden per pasient per år vurderes som nokså lav.

Evt. omfang av forskriving av legemidlet på hvit resept ved dette bruksområdet er ikke kjent.

- Hurtig metodevurdering: Letrozol har gått ut patent og levering av dokumentasjon fra produsenter til en standard hurtig metodevurdering for «off-label» bruk vil være lite aktuelt.
- Siden legemidlene i dag finansieres under blåresept vil den foreslåtte «off-label» bruken kunne dekkes etter individuell søknad under § 3, under blå resept. Iht. HELFO har de mottatt og behandlet noen søknader på dette bruksområdet. Det kan være nødvendig å gjøre en bredere gjennomgang av dokumentasjonsgrunnlaget (effekt og sikkerhet) for bruk av aromatasehemmere (letrozol og anastrozol) ved OC.
- Fullstendig metodevurdering: Det er uklart om forslagstiller ønsker en *systematisk kunnskapsoppsummering med vekt på effekt og sikkerhet av denne bruken av letrozol og evt. andre liknende legemidler som anastrozol og tamoksifen sammenliknet med dagens behandlingsalternativer (kjemoterapi)*. Hvis det kliniske miljøet vurderer at det er behov for en bredere kunnskapsoppsummering, kan det være aktuelt å gjøre en fullstendig metodevurdering. Foreløpig er det ikke relevant å gjøre det innenfor Nye Metoder, siden bruken i dag ikke finansieres i sykehus.

¹Ramirez PT et al, Efficacy of letrozole in the treatment of recurrent platinum- and taxane-resistant high-grade cancer of the ovary or peritoneum. Gynecol Oncol. 2008 Jul;110(1):56-9

²Gershenson DM, Bodurka DC, Coleman RL, Lu KH, Malpica A, Sun CC. Hormonal Maintenance Therapy for women With Low-Grade Serous Cancer of the Ovary or Peritoneum. J Clin Oncol. 2017 Apr 1;35(10):1103-1111.

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019_093

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Nasjonalt handlingsprogram for gynekologiske kreft

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

Rimelig medikament velkjent på blå resept i behandling av hormonfølsom brystkreft. Ikke godkjent indikasjon. Bør kanskje vurderes utenom Nye metoder?

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

Navn: Trude Andreassen
E-post: tan@helsedir.no
Tlf.:99265740

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☐, siden.....(dato)..... NEI ☒

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

Letrozol er folketrygdfinansiert ved indikasjonen brystkreft og ikke overført til RHF-ene på bakgrunn av stor andel forskrivere i allmennpraksis. Det er ikke mulighet til å overføre deler av bruken til RHF-ene slik systemet for plassering av finansieringsansvar fungerer i dag. Metoden i forslaget er bruk utenfor godkjent indikasjon og forskriver må derfor søke Helfo om individuell stønad og bruken oppfylle Helfos krav til dokumentasjon. Dokumentert anbefaling fra nasjonale retningslinjer kan også legges til grunn.

Saksnummer 174-19 Oppsummering fra sekretariatet

ID2019_094 Antiøstrogener til behandling av palliative pasienter med avansert eggstokk-, eggleder og bukhinnekarsinom (OC). (forslag)

Kort om metoden fra forslag:

- Forslagsstiller er Norsk gynekologisk forening
- Forslag: Bruk av antiøstrogen/tamoksifen ved palliativ behandling av avansert OC uavhengig av hormonreseptorstatus.
- I enkelte palliative situasjoner med avansert OC kan Tamoxifen uavhengig av hormonreseptorstatus, stabilisere og lindre sykdommen en periode uten vesentlige bivirkninger med god livskvalitet
- Et problem for bruk er at medikamentene ikke kan fås på blå resept. Derfor er konvensjonell behandling med kjemoterapi eneste alternativ, noe som gir flere alvorlige bivirkninger og redusert livskvalitet for pasientene, og i tillegg gir ofte dårligere respons og er betydelig mer resurskrevende for spesialisthelsetjenesten.

Tilleggsinformasjon fra SLVs egnethetsvurdering (hele vurderingen vedlagt):

- Tamoksifen refunderes under blåresept for bruksområdene bryst- og endometriekreft.
- Generiske legemidler med tamoksifen på markedet i mange år og legemiddelkostnadene er lave. (Ved dosering 40 mg per dag blir legemiddelkostnaden ca. 2700 NOK per år.)
- Ut i fra opplysninger i forslaget er det ikke mulig å anslå antall pasienter.
- Foreslåtte «off-label» bruken vil kunne dekkes etter individuell søknad under § 3, under blå resept. Iht. HELFO har de mottatt og behandlet noen søknader på dette bruksområdet.
- Bruksområdet ved OC skal også være beskrevet i en ny versjon av nasjonale retningslinjer for gynekologisk kreft som er under revisjon (ikke publisert).
- Det kan være nødvendig å gjøre en bredere gjennomgang av dokumentasjonsgrunnlaget (effekt og sikkerhet) for bruk av både tamoksifen og aromatasehemmere (letrozol og anastrozol) ved OC. Det finnes noe dokumentasjon på effekt ved «off-label» bruk som palliativ behandling ved avansert OC.
- Tamoksifen har gått av patent og levering av dokumentasjon fra produsenter til en standard hurtig metodevurdering for «off-label» bruk vil ikke være aktuelt.
- Hvis det kliniske miljøet vurderer at det er behov for en bredere kunnskapsoppsummering, kan det være aktuelt å gjøre en fullstendig metodevurdering. Foreløpig er det ikke relevant å gjøre det innenfor Nye Metoder, siden bruken i dag ikke finansieres i sykehus.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Faglig innspill: Det norske gyn-onkologiske miljø har erfaring med bruken av anti-østrogen behandling både fra vanlig klinisk behandling av livmorkreft og i palliativ behandling av eggstokkreft.

Bivirkningsprofilen er kjent og rutiner for håndtering og oppfølging er kjent. Vedlikeholdsbehandling med anti-østrogenbehandling for pasienter i palliativ fase for OvCa, er inkludert i det nye nasjonale handlingsprogram for gynekologisk kreft. Medikamentet forskrives, men pasientene må betale da

NYE METODER

det ikke kan forskrives på blåresept. Gitt at aktuelle behandling har like effekt som tilgjengelig kjemoterapi i palliativ fase og betydelig mindre bivirkninger vil aktuell metode representere et verdigfult tilskudd til vårt behandlingsrepertoar. Det kan også legges til at anti-østrogen behandling er betydelige rimeligere enn de kjemoterapiregimer som brukes i dag.

Samlet vurdering / prioritering: Faglig innspill om at antiøstrogen behandling vil være nyttig også ved ovarialcancer (pt. ikke godkjent indikasjon). Begge medikamenter (ref. ID2019_093) er i tablettform, og vil ved ny indikasjon trolig ikke finansieres i spesialisthelsetjenesten.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Innhentet informasjon fra RELIS Sør-Øst, som har gjort søk i Medline: RELIS har kun oppsummert de artiklene de har funnet innenfor tidsrammen, med en beskrivelse av type dokumentasjon. Det er forbehold om at det ikke er utfyllende.

-For begge legemidlene (se også sak ID2019_093) består dokumentasjonen hovedsakelig av kohortestudier eller åpne kliniske studier der behandlingen ikke har vært blindet eller randomisert. Det må vurderes om pasientene som har inngått i studiene er representative for de pasientene metodevurderingen skal omfatte når det gjelder sykdomsstadium og krefttype.

- Ved søk i Medline er det vanskelig å skille ut artikler som omhandler palliative pasienter spesielt.

Samlet vurdering / prioritering: Drøftes i møtet.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen vedlagt):

Retningslinjesekretariatet:

- Kan påvirke Nasjonalt handlingsprogram for gynekologiske kreft.

- Rimelig medikament velkjent på blå resept i behandling av hormonfølsom brystkreft. Ikke godkjent indikasjon. Bør kanskje vurderes utenom Nye metoder?

Finansieringsdivisjonen:

-Tamoksifen er folketrygdfinansiert ved indikasjonen brystkreft og ikke overført til RHF-ene på bakgrunn av stor andel forskrivere i allmennpraksis. Det er ikke mulighet til å overføre deler av bruken til RHF-ene slik systemet for plassering av finansieringsansvar fungerer i dag.

-Metoden i forslaget er bruk utenfor godkjent indikasjon og forskriver må derfor søke Helfo om individuell stønad og bruken oppfylle Helfos krav til dokumentasjon. Dokumentert anbefaling fra nasjonale retningslinjer kan også legges til grunn.

Forslag om nasjonal metodevurdering

Viktig informasjon – se på dette først!

- Innsendte forslag til nasjonale metodevurderinger vil bli publisert i sin helhet. Dersom forslagsstiller mener det er nødvendig informasjon for utfylling av skjemaet som ikke kan offentliggjøres, ta kontakt med sekretariatet før innsending.
Forslagsstiller er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet (kryss av): ☒
- Forslagsstiller har fylt ut punkt 19 nedenfor: «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av): ☒
- Dette skjemaet brukes for å sende inn forslag om metodevurdering på nasjonalt nivå i Nye metoder. Skjemaet gjelder ikke forslag om forskningsprosjekter. En metodevurdering er en type kunnskapsoppsummering, og for at en slik skal kunne utføres, behøves dokumentasjon eksempelvis fra gjennomførte kliniske studier. Manglende dokumentasjonsgrunnlag kan være en av årsakene til at Bestillerforum RHF ikke gir oppdrag om en metodevurdering.
- Hvis forslaget gjelder et medisinsk utstyr, er forslagsstiller kjent med dokumentet «[Veiledende kriterier for håndtering av medisinsk utstyr i Nye metoder](#)» (link) (kryss av): ☐

Kontaktinformasjon:

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

Norsk Gynonkologisk forum v. styremedlem Anne Dørum

Navn på kontaktperson:

Anne Dørum (anndoe@ous-hf.no)

Telefonnummer:

95276022

E-postadresse:

anndoe@ous-hf.no

Dato og sted:

09.09.19

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

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

- 1) Forslag om antiøstrogener (Letrozol) ved behandling av avansert østrogenreseptor positiv eggstokk-, eggleder og bukhinnekarsinom (OC).
- 2) Forslag om antiøstrogen/Tamoxiphen til palliative pasienter med avansert eggstokk-, eggleder og bukhinnekarsinom (OC).

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

- 1) Forslag om bruk av antiøstrogener (Letrozol) ved behandling av avansert østrogenreseptor positiv eggstokk-, eggleder og bukhinnekarsinom (OC).

Hormonreseptor positiv OC stadium II-IV. Studier har vist at pasienter med hormonreseptor positiv OC stadium II-IV har forbedret PFS ved antihormonell vedlikeholdsbehandling etter avsluttet 1. linjebehandling. Behandling med antiøstrogener gir betydelig mindre bivirkninger enn kjemoterapi og gir dermed akseptabel livskvalitet. Behandlingen vil vanligvis pågå inntil progresjon (*Gershenson 2017*).

- 2) Forslag om antiøstrogen/Tamoxiphen til palliativ behandling av avansert OC uavhengig av hormonreseptorstatus.

I enkelte palliative situasjoner med avansert OC kan Tamoxifen uavhengig av hormonreseptorstatus, stabilisere og lindre sykdommen en periode uten vesentlige bivirkninger med god livskvalitet (*Lindemann et al 2017*). Tamoxifen er et antiøstrogen med delvis agonistiske effekter, som bindes kompetitivt til østrogenreseptor intracellulært. I tillegg har tamoxifen også effekter på vekstfaktorer som insulinliknende vekstfaktor 1 (insulin-like growth factor-1 (IGF-1)) (*Ørbo 1996, Erikstein BK 2018*).

Et problem for bruk er at medikamentene ikke kan fåes på blå resept. Derfor er konvensjonell behandling med kjemoterapi eneste alternativ, noe som gir flere alvorlige bivirkninger og redusert livskvalitet for pasientene, og i tillegg gir ofte dårligere respons og er betydelig mer resurskrevende for spesialisthelsetjenesten.

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

OC er den 6. mest vanlige kreftformen blant kvinner, med om lag 450 nye tilfeller årlig og 5 års overlevelse er 40%. Avansert OC (>stadium I) er vanligst, om lag 70%, og 5 års overlevelse er kun 20-25%. Ved tilbakefall er det få kurative behandlingsalternativer.

De fleste opplever gjentatte tilbakefall som behandles med kjemoterapi med betydelig bivirkninger og redusert livskvalitet, som etter hvert har mindre effekt på kreftsykdommen med kortere behandlingsfritt intervall.

En mindre andel OC, omlag 30-40%, er hormonreseptor positive. Det gjelder særlig de lavgradige karsinomene. Disse karsinomene responderer dårlig på kjemoterapi.

Dokumentasjon

Hormonreseptor positiv OC stadium II-IV. Studier har vist at pasienter med hormonreseptor positiv OC stadium II-IV har forbedret PFS ved antihormonell vedlikeholdsbehandling etter avsluttet 1. linjebehandling. Ved recidiv er dagens behandling tung kjemoterapi med kun moderat respons. Behandling med antiøstrogen gir betydelig mindre bivirkninger enn standard kjemoterapi og gir dermed akseptabel livskvalitet. Behandlingen vil vanligvis pågå inntil progresjon (Gershenson 2017).

Palliativ behandling av avansert OC uavhengig av hormonreseptorstatus. Det er vist at i enkelte palliative situasjoner med avansert OC kan Tamoxifen, uavhengig av hormonreseptorstatus, stabilisere og lindre sykdommen en periode uten vesentlige bivirkninger med god livskvalitet (Lindemann et al 2017). Tamoxifen er et antiøstrogen med delvis agonistiske effekter, som bindes kompetitivt til østrogenreseptor intracellulært. I tillegg har tamoxifen også effekter på vekstfaktorer som insulinliknende vekstfaktor 1 (insulin-like growth factor-1 (IGF-1) (Ørbo 1996, Erikstein BK 2018).

Forslag til bruk:

Ved hormonreseptorpositiv ovarialcancer bør aromatasehemmere vurderes som vedlikeholdsbehandling med lav bivirkningsprofil feks Letrozol (Femar 2.5 mg x1) til progresjon. (Gershenson 2017).

Ved palliativ behandling av avansert OC uavhengig av hormonreseptorstatus kan Tamoxifen stabilisere sykdommen en periode uten vesentlige bivirkninger (Lindemann et al 2017). Tamoxifen er et antiøstrogen med delvis agonistiske effekter, som bindes kompetitivt til østrogenreseptor intracellulært. I tillegg har tamoxifen også effekter på vekstfaktorer som insulinliknende vekstfaktor 1 (insulin-like growth factor-1 (IGF-1) (Ørbo 1996, Erikstein BK 2018).

REFERANSER

Gershenson DM, Bodurka DC, Coleman RL, Lu KH, Malpica A, Sun CC. Hormonal Maintenance Therapy for Women With Low-Grade Serous Cancer of the Ovary or Peritoneum. *J Clin Oncol.* 2017 Apr 1;35(10):1103-1111. doi: 10.1200/JCO.2016.71.0632. Epub 2017 Feb 21.

Lindemann K, Gibbs E, Åvall-Lundqvist E, dePont Christensen R, Woie K, Kalling M, Auranen A, Grenman S, Hoegberg T, Rosenberg P, Skeie-Jensen T, Hjerpe E, Dørum A, GebSKI V, Kristensen. Chemotherapy vs tamoxifen in platinum-resistant ovarian cancer: a phase III, randomised, multicentre trial (OvaResist). *G.Br J Cancer.* 2017 Feb 14;116(4):455-463. doi: 10.1038/bjc.2016.435. Epub 2017 Jan 24.

Erikstein BK. 17. oktober 2018. Tidsskr Nor Legeforen. www.tidsskriftet.no.

Ørbo A, Lindal S, Mortensen E. Tamoxifen og endometriecancer. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1996; 116: 1877-8

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

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

5. Hva omfatter metoden (flere kryss mulig)?

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

*Hvis metoden er CE-merket:

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

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

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

6. Metodens bruksområde:

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

Forslag til bruk:

- 1) Ved hormonreseptorpositiv ovarialcancer bør aromatasehemmere vurderes som vedlikeholdsbehandling med lav bivirkningsprofil feks Letrozol (Femar 2.5 mg x1) til progresjon. (Gershenson 2017).
- 2) Ved palliativ behandling av avansert OC uavhengig av hormonreseptorstatus kan Tamoxifen stabilisere sykdommen en periode uten vesentlige bivirkninger (Lindemann et al 2017)

7. Finansieringsansvar

Ja Nei

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

"Klikk her og beskriv nærmere om finansieringsansvar"

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

Ja Nei
☒ ☐

Anbefalt i Nasjonal handlingsprogram for ovarial cancer (revisjon 2018-19)

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

Ja Nei
☐ ☒

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

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

Forslag til bruk:

- 1) Ved hormonreseptorpositiv ovarialcancer bør aromatasehemmere vurderes som vedlikeholdsbehandling med lav bivirkningsprofil feks Letrozol (Femar 2.5 mg x1) til progresjon. (Gershenson 2017).
- 2) Ved palliativ behandling av avansert OC uavhengig av hormonreseptorstatus kan Tamoxifen stabilisere sykdommen en periode uten vesentlige bivirkninger (Lindemann et al 2017)

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

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

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

- 1) Forslag om bruk av antiøstrogener (Letrozol) ved behandling av avansert østrogenreseptor positiv eggstokk-, eggleder og bukkinnekarsinom (OC).
Hormonreseptor positiv OC stadium II-IV. Studier har vist at pasienter med hormonreseptor positiv OC stadium II-IV har forbedret PFS ved antihormonell vedlikeholdsbehandling etter avsluttet 1. linjebehandling. Behandling med antiøstrogener gir betydelig mindre bivirkninger enn kjemoterapi og gir dermed akseptabel livskvalitet. Behandlingen vil vanligvis pågå inntil progresjon (Gershenson 2017). Behandlingen er betydelig mindre kostbar og resurskrevende for spesialisthelsetjenesten enn konvensjonell kjemoterapi.
- 2) Forslag om antiøstrogen/Tamoxifen til palliativ behandling av avansert OC uavhengig av hormonreseptorstatus. I enkelte palliative situasjoner med avansert OC kan Tamoxifen uavhengig av hormonreseptorstatus, stabilisere og lindre sykdommen en periode uten vesentlige bivirkninger med god livskvalitet (Lindemann et al 2017). Alternativ er kjemoterapi for symptomlindring, som er mer kostbar og resurskrevende for spesialisthelsetjenesten.
Et problem for bruk er at medikamentene ikke kan fåes på blå resept. Derfor er konvensjonell behandling med kjemoterapi eneste alternativ, noe som gir flere alvorlige bivirkninger og redusert livskvalitet for pasientene, og i tillegg gir ofte dårligere respons og er betydelig mer resurskrevende for spesialisthelsetjenesten.

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

Få bivirkninger. Ofte unge pasienter med lavgradig OC. Behandlingen er betydelig mindre kostbar og resurskrevende for spesialisthelsetjenesten enn konvensjonell kjemoterapi.

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Pasientgruppen har dårlig prognose, 45% 5-års overlevelse. Alternativ er gjentatte linjer med tung kjemoterapi.

Forventet effekt

- 1) Letrozol; forsinke progresjon eller tilbakefall
- 2) Tamoxiphen; lindre stabilisere i palliative setting.

Sikkerhet

Kjendte bivirkninger av ikke alvorlig art.

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

480 nye OC pas /år og ca 5% av disse er lavgradige. Av disse har ca 50-70% avansert sykdom og av disse er de fleste ER positive og kan ha nytte av antiøstrogener.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Pasientene har mindre bivirkninger enn om de skulle fått tradisjonell kjemoterapi og derfor betydelig mindre krevende for spes.helsetjenesten.

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

Allerede anbefalt i «Nasjonalt handlingsprogram for ovarialcancer»

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

Gershenson DM, Bodurka DC, Coleman RL, Lu KH, Malpica A, Sun CC. Hormonal Maintenance Therapy for Women With Low-Grade Serous Cancer of the Ovary or Peritoneum. J Clin Oncol. 2017 Apr 1;35(10):1103-1111. doi: 10.1200/JCO.2016.71.0632. Epub 2017 Feb 21.

Lindemann K, Gibbs E, Åvall-Lundqvist E, dePont Christensen R, Woie K, Kalling M, Auranen A, Grenman S, Hoegberg T, Rosenberg P, Skeie-Jensen T, Hjerpe E, Dørum A, Gebiski V, Kristensen. Chemotherapy vs tamoxifen in platinum-resistant ovarian cancer: a phase III, randomised, multicentre trial (Ovaresist). G.Br J Cancer. 2017 Feb 14;116(4):455-463. doi: 10.1038/bjc.2016.435. Epub 2017 Jan 24.

Erikstein BK. 17. oktober 2018. Tidsskr Nor Legeforen. www.tidsskriftet.no).

Ørbo A, Lindal S, Mortensen E. Tamoxifen og endometriecancer. Tidsskr Nor Lægeforen 1996; 116: 1877-8

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

Letrozol Orifarm 2,5 mg tablett
Femar 2,5 mg (Letrozol) Novartis

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

"Klikk her og skriv"

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

Forslaget er utarbeidet av styret i Norsk Gyn-onkologisk Forening v styremedlem Anne Dørum

19. Interesser og eventuelle interessekonflikter

Beskriv forslagstillers relasjoner eller aktiviteter som kan påvirke, påvirkes av eller oppfattes av andre å ha betydning for den videre håndteringen av metoden som foreslås metodevurdert. (Eksempler: Forslagsstiller har økonomiske interesser i saken. Forslagsstiller har eller har hatt oppdrag i tilslutning til eller andre bindinger knyttet til metoden eller aktører som har interesser i metoden.)

"Klikk her og skriv"



Bestilling nr ID2019_094

Tittel på bestillingen:

Forslag om antiøstrogen/Tamoxifen til palliative pasienter med avansert eggstokk-, eggleder og bukhinnekarsinom (OC).

Medisinsk effekt og nyhetsverdi:

Tamoksifen er et eldre legemiddel som har godkjent indikasjon ved bryst- og endometriekreft. Legemidlet refunderes i dag på blåresept for disse bruksområdene. Det har vært generiske legemidler med tamoksifen på markedet i mange år og legemiddelkostnadene er lave.

Palliativ behandling med tamoksifen kan være aktuelt ved avansert OC, uavhengig av hormonreseptorstatus. Forslagsstiller fremhever at i enkelte palliative situasjoner med avansert OC kan tamoksifen uavhengig av hormonreseptorstatus, stabilisere og lindre sykdommen en periode uten vesentlige bivirkninger med god livskvalitet. Tamoksifen er et antiøstrogen med delvis agonistiske effekter, som bindes kompetitivt til østrogenreseptor intracellulært og har i tillegg også effekter på vekstfaktorer som insulinliknende vekstfaktor 1 (insulin-like growth factor-1 (IGF-1)) (*Ørbo 1996, Erikstein BK 2018*).

Det foreligger resultater fra en RCT som inkluderte pasienter som hadde platinaresistent OC. Pasientene ble randomisert til kjemoterapi (mono) eller tamoksifen (40 mg daglig). Primært utfallsmål var helserelatert livskvalitet (HRQoL) og sekundære utfallsmål var PFS og OS (*Lindemann et al 2017*).

Konvensjonell behandling med kjemoterapi er mest aktuelt behandlingsalternativ. De fleste pasienter opplever gjentatte tilbakefall som behandles med kjemoterapi med betydelig bivirkninger og redusert livskvalitet, som etter hvert har mindre effekt på kreftsykdommen med kortere behandlingsfritt intervall. Forslagsstiller påpeker at behandlingen vil være mindre kostbar og ressurskrevende for spesialisthelsetjenesten enn konvensjonell kjemoterapi.

Forslag til bruk: Ved palliativ behandling av avansert OC uavhengig av hormonreseptorstatus. I den kliniske studien det henvises til (*Lindemann et al 2017*) fikk pasientene 40 mg tamoksifen daglig.

Antall pasienter: Ut i fra opplysninger i forslaget er det ikke mulig å anslå antall pasienter.

Legemiddelkostnader (inkl. mva)

Ved dosering 40 mg per dag blir legemiddelkostnaden ca. 2700 NOK per år (8 stk 20 mg 100 pakn., á 340 NOK, basert på gjeldende pris)

Finansieringsordning:

Blåresept

Regulatorisk status for markedsføringstillatelse (MT):

Har MT

Leveringstid:

Se vurdering under



Legemiddelverkets vurdering av bestillingens relevans/egnetthet :

Tamoksifen refunderes i dag under blåresept for bruksområdet bryst- og endometriekreft. Det finnes noe dokumentasjon på effekt ved «off-label» bruk som palliativ behandling ved avansert OC. Bruksområdet ved OC skal også være beskrevet i en ny versjon av nasjonale retningslinjer for gynekologisk kreft som er under revisjon (ikke publisert). Legemidlet har gått ut patent og legemiddelkostnaden og ressursbruken ved bruk per pasient med doseringen angitt i forslaget er lav.

Evt. omfang av forskriving av legemidlet på hvit resept ved dette bruksområdet er ikke kjent.

- Hurtig metodevurdering: Tamoksifen har gått ut patent og levering av dokumentasjon fra produsenter til en standard hurtig metodevurdering for «off-label» bruk vil ikke være aktuelt.
- Siden legemidlene i dag finansieres under blåresept vil den foreslåtte «off-label» bruken kunne dekkes etter individuell søknad under § 3, under blå resept. Iht. HELFO har de mottatt og behandlet noen søknader på dette bruksområdet. Det kan være nødvendig å gjøre en bredere gjennomgang av dokumentasjonsgrunnlaget (effekt og sikkerhet) for bruk av både tamoksifen og aromatasehemmere (letrozol og anastrozol) ved OC.
- Fullstendig metodevurdering: Det er uklart om forslagstiller ønsker en *fullstendig kunnskapsoppsummering med vekt på effekt og sikkerhet av denne bruken av tamoksifen sammenlignet med dagens behandlingsalternativ (kjemoterapi)*. Hvis det kliniske miljøet vurderer at det er behov for en kunnskapsoppsummering, kan det være aktuelt å gjøre en fullstendig metodevurdering. Foreløpig er det ikke relevant å gjøre det innenfor Nye Metoder, siden bruken i dag ikke finansieres i sykehus.

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019_094

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Nasjonalt handlingsprogram for gynekologisk kreft

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

Rimelig medikament velkjent i behandling av hormonfølsom brystkreft. Ikke godkjent indikasjon. Bør kanskje vurderes utenom Nye metoder?

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

Navn: Trude Andreassen
E-post: tan@helsedir.no
Tlf.: 99265740

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☐, siden.....(dato)..... NEI ☒

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

Tamoksifen er folketrygdfinansiert ved indikasjonen brystkreft og ikke overført til RHF-ene på bakgrunn av stor andel forskrivere i allmennpraksis. Det er ikke mulighet til å overføre deler av bruken til RHF-ene slik systemet for plassering av finansieringsansvar fungerer i dag. Metoden i forslaget er bruk utenfor godkjent indikasjon og forskriver må derfor søke Helfo om individuell stønad og bruken oppfylle Helfos krav til dokumentasjon. Dokumentert anbefaling fra nasjonale retningslinjer kan også legges til grunn.

Saksnummer 175-19 Oppsummering fra sekretariatet

ID2019_096_Venetoklaks (Venclyxto) i kombinasjon med rituksimab til behandling av kronisk lymfatisk leukemi hos pasienter som har mottatt minst en tidligere behandling (Forslag)

Kort om metoden fra forslaget:

- Forslagsstiller er produsent, Abbvie
- Metoden er tidligere vurdert og ble besluttet i Beslutningsforum for nye metoder 26.08.2019: *Venetoklaks (Venclyxto) i kombinasjon med rituksimab kan innføres til behandling av voksne pasienter med kronisk lymfatisk leukemi som tidligere har mottatt minst én behandling, der tidligere behandling ikke har vært behandling med signalveishemmer (ID2018_017)*
- Ber om at det vurderes hvorvidt begrensningen som omhandler «tidligere bruk av signalveishemmere» kan fjernes
- Spesielt pasientene som nå ikke får tilgang har et mer alvorlig sykdomsforløp og ofte med del(17p). Ettersom de har progrediert på en signalveishemmer, har utviklet resistente kloner eller av andre grunner ikke skal ha signalveishemmer (i.e. kontraindisert)
- Metoden har MT og har fått indikasjonen innført
- Man bør vurdere om man kan anvende et forenklet løp (rett i anbud) ettersom indikasjonen inngår i onkologi-anbudet for 2020
- Dersom man skal gjøre analyser må det avgjøres hvilke analyser som er tilstrekkelige (og som man realistisk kan gjøre med tanke på datagrunnlag) for å fjerne begrensningen på pasientenes tilgang

Innspill fra AbbVie, Medisinsk avdeling (hele innspillet er vedlagt)

- Beslutningen fra Beslutningsforum for nye metoder 26.08.2019 innebærer en begrenset innføring av metoden sett opp mot legemiddelets godkjente indikasjoner som beskrevet i produktomtalen for venetoklaks.
- Fra et medisinsk perspektiv er det ikke etisk eller likeverdig at en manglende analyse av subgruppen med pasienter tidligere behandlet med signalveishemmere, resulterer i at disse pasientene avskjæres fra behandling med venetoklaks da det foreligger data fra kliniske studier som viser at venetoklaks gir gode, langvarige og dype responser også hos pasienter som har sviktet på behandling med signalveishemmere.
- Metodevurderingen som ligger til grunn for tidligere beslutning (ID2018_017), analyserer ikke alle potensielle pasient-subgrupper. AbbVie ønsker å bidra med data til eventuelt ytterligere analyser. AbbVie vil imidlertid peke på at det er utfordrende å identifisere hvilke pasientpopulasjoner og relevante komparatorer det vil være hensiktsmessig å analysere. Flere av de aktuelle pasientgruppene vil være små.
- Vår tolkning er at Nye metoder primært etterlyser en analyse av populasjonen med del(17p) ved diagnosetidspunktet, men beslutningen berører også andre små pasientgrupper. En bestilling bør vektlegge om analysen er meningsfull og kan gjennomføres, og man må sikre at

NYE METODER

bestillingen er dekkende for hva som anses som nødvendig for å kunne gjøre en god og opplyst vurdering.

Egnethetsvurdering fra Statens legemiddelverk (hele vurderingen er vedlagt)

- Følgende markedsførte indikasjon er aktuell: «Venetoklaks i kombinasjon med rituksimab til behandling av voksne pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som har fått minst en tidligere behandling.
- Metoden er allerede vurdert og godkjent med begrensning
- Den aktuelle bruken har fått MT basert på MURANO studien som evaluerte effekt og sikkerhet av venetoklaks i kombinasjon med rituksimab (VR) sammenliknet med bendamustin og rituksimab (BR) hos pasienter med tidligere behandlet KLL
- Legemiddelverket foreslår at AbbVie selv identifiserer om de har studier i sitt studieprogram for venetoklaks (enten monoterapi eller kombinasjonsbehandling) som kan være egnet for en metodevurdering for denne populasjonen. AbbVie kan i så tilfelle sende inn forslag om metodevurdering basert på relevant(e) studie(r).

Innspill fra kliniker (hele innspillet vedlagt)

- Innspill om at uavhengig av bestillingen fra Abbvie har vi reagert på vedtaksteksten, og vi har ønsket å gi en tilbakemelding på vedtaket fordi vedtaket er i strid med hva vi mener er god medisinsk praksis.
- Det gjeldende vedtaket i Beslutningsforum om bruk av venetoklaks med begrensninger om at venetoklaks kun kan benyttes hos pasienter som ikke tidligere har fått signalveishemmer fratar de pasientene som har størst behandlingsbehov en god behandlingsalgoritme

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Ingen innspill.

Helse Nord RHF:

Ingen innspill.

Helse Sør-Øst RHF:

Ingen innspill.

Helse Midt Norge RHF:

Ingen innspill.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen vedlagt):

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

Finansieringsdivisjonen: Ny indikasjon, ingen endring av finansieringsansvar. Finansieringsansvar hos RHF-ene siden 15.07.2016.

Forslag om nasjonal metodevurdering

Viktig informasjon – se på dette først!

- Innsendte forslag til nasjonale metodevurderinger vil bli publisert i sin helhet. Dersom forslagsstiller mener det er nødvendig informasjon for utfylling av skjemaet som ikke kan offentliggjøres, ta kontakt med sekretariatet før innsending.
Forslagsstiller er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet (kryss av): ☒
- Forslagsstiller har fylt ut punkt 19 nedenfor: «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av): ☒
- Dette skjemaet brukes for å sende inn forslag om metodevurdering på nasjonalt nivå i Nye metoder. Skjemaet gjelder ikke forslag om forskningsprosjekter. En metodevurdering er en type kunnskapsoppsummering, og for at en slik skal kunne utføres, behøves dokumentasjon eksempelvis fra gjennomførte kliniske studier. Manglende dokumentasjonsgrunnlag kan være en av årsakene til at Bestillerforum RHF ikke gir oppdrag om en metodevurdering.
- Hvis forslaget gjelder et medisinsk utstyr, er forslagsstiller kjent med dokumentet «[Veiledende kriterier for håndtering av medisinsk utstyr i Nye metoder](#)» (link) (kryss av): ☐

Kontaktinformasjon:

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

AbbVie

Navn på kontaktperson:

Fredrik Holmboe

Telefonnummer:

4020 3448

E-postadresse:

fredrik.holmboe@abbvie.com

Dato og sted:

12.09.2019

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

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

Venetoklaks (Venclyxto) - Indikasjon II

Kombinasjon med rituksimab til behandling av kronisk lymfatisk leukemi

(Metoden er allerede vurdert og godkjent i bruk for pasienter som ikke tidligere er behandlet med signalveishemmere. Metoden ble ikke vurdert for pasienter tidligere behandlet med signalveishemmere, og disse pasientene med den dårligste prognosen og få behandlingsalternativer får igjennom vedtaket ikke tilgang etter beslutningen. Forslaget er en bestilling for å kunne vurdere om hvorvidt begrensningen som omhandler «tidligere bruk av signalveishemmere» kan fjernes)

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Venetoklaks (Venclyxto) i kombinasjon med rituksimab (VR) til behandling av voksne pasienter med kronisk lymfatisk leukemi som tidligere har mottatt minst én behandling, **spesifisert til** der tidligere behandling har vært behandling med signalveishemmer

Indikasjon: *Venetoklaks i kombinasjon med rituksimab er indisert til behandling av voksne pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som har fått minst én tidligere behandling.*

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

KLL pasienter som er refraktære til 1L behandling eller som har fått tilbakefall kan i dag behandles med kjemoimmunterapi (KIT), ibrutinib, idelalisib+rituksimab eller venetoklaks-rituksimab (VR) og målet er å redusere symptomer, forbedret OS, PFS og livskvalitet. Indikasjonen er allerede vurdert og godkjent, men tilgangen er begrenset i beslutningen slik at VR ikke kan gis hvis signalveishemmer (ibrutinib eller idelalisib) er gitt tidligere, uavhengig av hvor mange tidligere behandlinger pasienten har mottatt. Det finnes altså spesifikke pasientgrupper som gjennom vedtaket nå er avskåret fra ytterligere behandling.

Dette er uheldig ettersom pasienter som tidligere har fått signalveishemmer ofte også har del(17p) eller er refraktære for kjemoterapi eller ikke har oppnådd tilstrekkelig respons med KIT, og nå automatisk blir avskåret fra mer behandling ved å utelukke VR. VR er et alternativ etter signalveishemmere, hvor pasienten som oftest ikke skal ha KIT og også siden Bcl2 hemming representerer en annen virkningsmekanisme enn signalveishemmere. Venetoklaks har den egenskapen at den også kan fjerne resistente kloner, gi respons i pasienter med en sykdom som er av høy risiko (del(17p)) og kan gis til pasienter som er kontraindisert til signalveishemmere eller KIT.

LIS anbudsutsetter for 2020 VR for denne indikasjonen i konkurranse med ibrutinib. Tilgangen til behandling for pasienter som går videre i behandlingsforløpet vil være svært ulikt avhengig av anbudets utfall. Blir ibrutinib anbudsvinner vil ingen pasienter ha mulighet for videre behandling etter progresjon, bivirkninger eller resistensutvikling.

Legemiddelverkets forenklede løp med metodevurdering der man gjør enklere vurderinger av metoder som skal inngå i anbud bør vurderes.

- | 4. Forslaget gjelder: | Ja | Nei |
|--|-------------------------------------|--------------------------|
| En helt ny og innovativ metode | ☐ | ☐ |
| Et nytt bruksområde, eller en ny indikasjon for en etablert metode | ☒ | ☐ |
| En sammenligning mellom flere metoder | ☐ | ☐ |
| Er metoden tatt i bruk? | ☒ | ☐ |
| Hvis ja – metode er tatt i bruk i klinisk praksis | ☒ | ☐ |
| Hvis ja – metode er tatt i bruk innen forskning/utprøving | ☐ | ☐ |
| Re-evaluering av metode som er tatt i bruk i klinisk praksis | ☐ | ☐ |
| Er metoden relevant for utfasing? | ☐ | ☐ |

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

5. Hva omfatter metoden (flere kryss mulig)?

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

*Hvis metoden er CE-merket:

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

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

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

6. Metodens bruksområde:

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

"Klikk her og beskriv"

7. Finansieringsansvar

Ja

Nei

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

Behandlingen initieres av hematolog i spesialisthelsetjenesten og finansieringsansvaret ligger i spesialisthelsetjenesten.

Legemidlet er inkludert i LIS anbud for onkologipreparater for 2020 (LIS2007).

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

Ja
☒

Nei
☐

Venetoklaks er nevnt i nasjonale faglige retningslinjer.

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

Ja
☐

Nei
☒

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

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

Kronisk lymfatisk leukemi.

Pasienter som er berørte befinner seg potensielt i alle behandlingslinjer, kan ha fått en eller flere ulike behandlinger i sekvens og kan ha del(17p) eller ikke. Felles for dem er minst en tidligere behandling og at de har mottatt behandling med signalveishemmer. Spesifikt vil det gjelde pasienter som

1. Ved diagnosetidspunkt er identifisert med del(17p) eller TP53 mutasjon
2. Pasienter som senere i behandlingen identifiseres med del(17p) eller TP53 mutasjon
3. Pasienter som har utviklet resistens ved signalveishemmer
4. Pasienter som opplever tap av effekt ved signalveishemmer
5. Pasienter som opplever bivirkning ved signalveishemmer

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

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

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

Man bør vurdere om man kan anvende et forenklet løp (rett i anbud) ettersom indikasjonen inngår i onkologi-anbudet for 2020 (LIS2007).

Dersom man skal gjøre analyser må det avgjøres hvilke analyser som er tilstrekkelige (og som man realistisk kan gjøre med tanke på datagrunnlag) for å fjerne begrensningen på pasientenes tilgang.

P – Pasienter som har mottatt signalveishemmer (dette kan avhenge av mutasjon og tidspunkt for manifestasjon, tidligere behandlinger, hvilke sekvenser, hvilken linje). Det må avklares hva som i tilfelle vil være tilstrekkelig, fordi alle muligheter ikke kan analyseres ettersom det totale pasientantallet av alle de ulike subpopulasjonene ikke er mer enn 10 til kanskje 30 pasienter (ref. metodevurderingen sak ID2018_017)

I – VR

C – kan ibrutinib være en proxy for annen behandling? Signalveishemmere ble likestilt da de ble vurdert i forrige omgang, og som en pragmatisk tilnærming i et forenklet løp inn i anbud kan dette være hensiktsmessig. Alternativt idelalisib?

O – PFS, (OS, MRD (minimal residual disease))

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

Indikasjonen er nylig vurdert (sak ID2018_017) og beslutning ble fattet med en begrensning. Dette ble gjort på bakgrunn av manglende sekvensielle, ikke fordi en analyse viste at metoden ikke burde tas i bruk der det nå er gjort en begrensning. Det finnes flere pasienter som basert på beslutningen ikke vil kunne få ytterligere behandling. Disse er også avskåret fra å søke unntak.

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Spesielt pasientene som nå ikke får tilgang har et mer alvorlig sykdomsforløp og ofte med del(17p). Ettersom de har progrediert på en signalveishemmer, har utviklet resistente kloner eller av andre grunner ikke skal ha signalveishemmer (i.e kontraindisert).

Forventet effekt

Kombinasjonsbehandlingen er forventet å ha god effekt i relevant gruppe, også etter behandling med signalveishemmere. Det vil antagelig være utfordrende med data for hver lille subpopulasjon som nå ikke er dekket av beslutningen.

Sikkerhet

De vanligste bivirkningene (≥ 20 %) av enhver grad hos pasienter i studien som fikk venetoklaks i kombinasjon med rituksimab, var nøytropeni, diaré og øvre luftveisinfeksjoner.

De hyppigst rapporterte alvorlige bivirkningene (≥ 2 %) hos pasienter som fikk venetoklaks i kombinasjon med rituksimab eller som monoterapi, var pneumoni, febril nøytropeni og tumorlysesyndrom.

Dosen trappes gradvis opp over fem uker for å redusere risiko for tumorlyse.

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Legemiddelverket anslo i metodevurderingen at metoden er aktuell for 30 KLL pasienter som har fått tilbakefall etter 1L behandling og 10 (kanskje opp mot 30) som har del(17p) og tidligere har fått ibrutinib.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Legemiddelverket anslo i sin rapport at det vil komme en merutgift på 14,7 millioner NOK (maks AUP inkl mva) i år fem om VR benyttes fremfor idelalisib for ti pasienter.

Dette kostnadsoverslaget tar ikke hensyn til at effekten av VR som viser en lengre PFS enn idelalisib og vurderer heller ikke kostnader assosiert ved progresjon på idelalisib som vil trigge en ny behandlingssekvens. Håndtering av mulige alvorlige bivirkninger som kraftig diaré og kolitt, samt opportunistiske infeksjoner av typen *Pneumocystis jirovecii*- pneumoni (PJP) og forhøyede leververdier ved idelalisib er heller ikke tatt med.

Videre inkluderer heller ikke utregningen ressursbruk knyttet til at noen pasienter med dagens begrensning vil stå uten behandlingsalternativer.

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

Forventes oppdatering i desember 2019 og at VR inkluderes

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

Sak ID2018_017

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/venclxyto-epar-product-information_no.pdf

Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, Hillmen P, D'Rozario J, Assouline S, et al. Venetoclax–Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2018 Mar 22;378(12):1107–20.

Kater AP, Seymour JF, Hillmen P, Eichhorst B, Langerak AW, Owen C, et al. Fixed Duration of Venetoclax-Rituximab in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia Eradicates Minimal Residual Disease and Prolongs Survival: Post-Treatment Follow-Up of the MURANO Phase III Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2019 Feb;37(4):269–77.

Langtidsdata for intervensjon og komparator har kommet/kommer.

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

AbbVie

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

Metoden har MT og har fått indikasjonen innført.

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

Begrensning av tilgangen er utfordrende som følge av mange mindre pasientgrupper, flere mulige behandlingskombinasjoner og likebehandling. Sekvensiering foregår ved alle indikasjoner, og det må gjøres en avveining mellom krav til dokumentasjon og rimeligheten i kravet i forhold til populasjonens størrelse, mulighet for å fremskaffe relevante data og arbeidsbyrden for både leverandør og myndigheter. Dersom man som prinsipp alltid etterspør analyser for alle mulige sekvenser og subpopulasjoner så vil hver eneste indikasjon som skal vurderes måtte inkludere svært mange flere analyser enn det som gjennomføres i dag. Med en total pasientgruppe på 10-30 så blir det umulig å gjøre separate analyser som blant annet avhenger av mutasjoner, tidspunkt der disse utvikles, linjer og sekvenser i forkant. Dette er ikke mulig ift. data, og ikke hensiktsmessig selv om PICO i prinsippet er ulik for alle disse.

Konsekvensen er at 10-30 enkeltpasienter årlig, dvs. de som har kommet til veis ende i behandlingsforløpet, ikke kan tilbys VR dersom de allerede har fått signalveishemmer. Venetoklaks er også det eneste av de nye medikamentene som i en klinisk studie har vist å ha effekt etter signalveishemmere, men er det eneste som ikke kan brukes. I tillegg er det fattet en beslutning på indikasjonen, og når metoden ikke lenger er under vurdering er pasientene avskåret også fra unntaksordningen.

Vi mener det er gode grunner for å vurdere et forenklet løp i denne saken. Når man skal innføre nye metoder og sende dem i anbud så bør de få gå inn i anbudet på like vilkår. Det er også problematisk i forhold til likebehandling, fordi det ikke er krav om å vise effekt i ulike linjer og sekvenser for andre legemidler i samme anbud. Signalveishemmere ble ansett som like da de ble besluttet innført, og det er mulig å anse ibrutinib som en tilstrekkelig proxy for indikasjonen.

19. Interesser og eventuelle interessekonflikter

Beskriv forslagstillers relasjoner eller aktiviteter som kan påvirke, påvirkes av eller oppfattes av andre å ha betydning for den videre håndteringen av metoden som foreslås metodevurdert. (Eksempler: Forslagsstiller har økonomiske interesser i saken. Forslagsstiller har eller har hatt oppdrag i tilslutning til eller andre bindinger knyttet til metoden eller aktører som har interesser i metoden.)

AbbVie eier og markedsfører legemiddelet.

Innspill Ny Metode – Venetoklaks – Indikasjon IV

Til: Nye Metoder

Fra: AbbVie, medisinsk avdeling

Fornebu, 5.november 2019

Venetoklaks (Venclyxto) i kombinasjon med rituksimab til behandling av kronisk lymfatisk leukemi hos pasienter som har mottatt minst én tidligere behandling (også der tidligere behandling har vært behandling med signalveishemmere) – ID2019_096

Metoden «Venetoklaks (Venclyxto) i kombinasjon med rituksimab til behandling av kronisk lymfatisk leukemi hos pasienter som har mottatt minst én tidligere behandling, der tidligere behandling ikke har vært behandling med signalveishemmere» – er vurdert og besluttet innført i august 2019 (ID2018_017) (1). Passagen «der tidligere behandling ikke har vært behandling med signalveishemmere» innebærer en begrenset innføring av metoden sett opp mot legemiddelets godkjente indikasjoner som beskrevet i produktomtalen for venetoklaks (2).

Beslutningen innebærer at pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som har mottatt behandling med signalveishemmere, i praksis BTK-hemmeren ibrutinib og/eller PI3K-hemmeren idelalisib, både i 1. linje eller i senere behandlingslinjer, er avskåret fra behandling med BCL2-hemmeren venetoklaks i kombinasjon med rituksimab (VR) i alle etterfølgende behandlingslinjer på tross av et stort medisinsk behov for nettopp for disse pasientgruppene.

Fra et medisinsk perspektiv er det ikke etisk eller likeverdig at en manglende analyse av subgruppen med pasienter tidligere behandlet med signalveishemmere, resulterer i at disse pasientene avskjæres fra behandling med venetoklaks da det foreligger data fra kliniske studier som viser at venetoklaks gir gode, langvarige og dype responser også hos pasienter har sviktet på behandling med signalveishemmere (3-5).

Udekket medisinsk behov hos to pasientgrupper

Basert på beslutningen om innføring av ibrutinib (ID2013_030) er det to hovedgrupper av pasienter som behandles med ibrutinib i dag:

- Den ene gruppen er pasienter med del17p/TP53 mutasjon ved diagnosetidspunktet.
- Den andre er pasienter med fludarabinresistent sykdom, pasienter som erverver del(17p)/TP53 mutasjon i andre eller senere linjer og pasienter med kort PFS (<12 mnd) eller kortere enn 24 mnd til ny behandlingsindikasjon (ref. nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer - KLL (6)).

Tilgjengelig faglitteratur underbygger det medisinske behovet for å ta i bruk venetoklaks ved refraktær/residiverende KLL uavhengig av tidligere bruk av signalveishemmere (7).

Antallet pasienter som vil ha behov for ytterligere behandlingslinjer etter behandling med ibrutinib er usikkert. I følge legemiddelverkets rapport skisserer klinikere at det kan være snakk om å behandle totalt 30 pasienter med VR årlig (8).

- 1) Legemiddelverket anslår i sin metodevurdering at 10-30 pasienter som har fått ibrutinib i første behandlingslinje (del(17p)/TP53 mutasjon) kan være aktuelle for videre behandling med venetoklaks.
- 2) Pasienter som har fått ibrutinib eller idelalisib i andre eller senere linjer er også aktuelle for behandling med venetoklaks når pasienter ikke lenger responderer på denne behandlingen. For noen av disse pasientene, med et aggressivt sykdomsforløp, vil det være et stort medisinsk behov for ny behandling ved svikt på signalveishemmer.

Sekvensiering

Kunnskapsgrunnlaget om optimal sekvensiering av behandling med de nye målrettede behandlingene for KLL (ibrutinib, idelalisib og venetoklaks) er begrenset. En stor multisenter, retrospektiv, analyse av KLL-pasienter (n=683) behandlet med signalveishemmere (ibrutinib eller idelalisib) eller venetoklaks belyser spørsmålet om sekvensiering: Forfatterne konkluderer med at ved behandlingssvikt på første signalveishemmer, gir en signalveishemmer nummer 2 eller venetoklaks et bedre utfall enn kjemoimmunterapi kombinasjoner (9).

I en oppdatert oversiktsartikkel etterlyser forfatterne data fra prospektive studier med langtidsoppfølging for å etablere en optimal strategi for sekvensiell behandling. Basert på tilgjengelige data og erfaring drar de allikevel konklusjonen at venetoklaks-basert behandling ser ut til å være beste alternativ etter svikt på ibrutinib, mens ibrutinib er beste valg etter svikt på venetoklaks. Pasienter som svikter på idelalisib kan, i følge forfatterne, behandles med enten ibrutinib eller venetoklaks med forventet likt utkomme (7).

Studiedata støtter klinisk bruk av venetoklaks i monoterapi og i kombinasjon med rituksimab til behandling av KLL, også til pasienter som har avsluttet tidligere behandling med ibrutinib eller idelalisib. Forfatterne konkluderer med at venetoklaks gir varende klinisk respons med god tolerabilitet i denne pasientgruppen (4, 10). Også internasjonale retningslinjer, underbygger bruken av venetoklaks etter sykdomsprogresjon på ibrutinib (11).

Sammenlignende studier med ibrutinib og/eller idelalisib samt data på ulike sekvenser fra prospektive studier mangler i stor grad og vil gjøre det utfordrende å gjøre gode sammenligninger av ulike behandlingssekvenser.

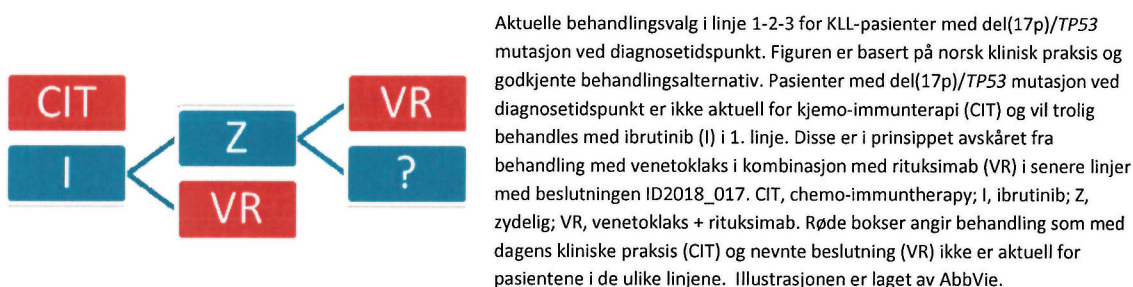
Metodevurdering – en pragmatisk tilnærming til subgrupper og behandlingssekvens

Metodevurderingen som ligger til grunn for beslutning ID2018_017, analyserer ikke alle potensielle pasient-subgrupper. AbbVie ønsker å bidra med data til evt. ytterligere analyser. Vi vil imidlertid peke på at det er utfordrende å identifisere hvilke pasientpopulasjoner og relevante komparatorer det vil være hensiktsmessig å analysere. Flere av de aktuelle pasientgruppene vil være små.

Analyse av pasienter med del(17p)/TP53 mutasjon ved diagnosetidspunktet

Figur 1 viser aktuelle behandlingsvalg for del(17p)/TP53 mutasjon populasjonen og illustrerer at pasienter som behandles med signalveishemmer (ibrutinib og/eller idelalisib) vil være avskåret fra behandling med venetoklaks i kombinasjon med rituksimab i senere behandlingslinjer (merket i rødt). Dette er svært uheldig for pasienter med indikasjon for behandling som ikke vil få tilgang til VR behandling. Det vil være en utfordring med gode sammenlignende studiedata for denne pasientgruppen, men beslutningens begrensning skyldes etter vår forståelse et behov for en bedre analyse av denne gruppen.

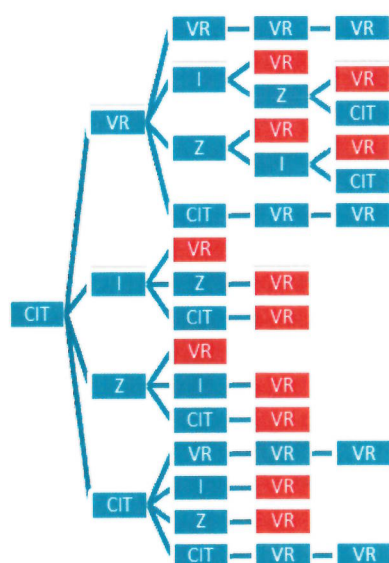
Figur 1. Behandlingsvalg for KLL-pasienter med del(17p) ved diagnosetidspunkt i ulike linjer.



Analyse av pasienter som får signalveishemmer i 2. og senere linjer

Figur 2 viser behandling med venetoklaks + rituksimab (VR) i ulike sekvenser og linjer og illustrerer at det vil være potensielt svært mange ulike subgrupper som kan analyseres (merket i rødt). Det er begrenset med data tilgjengelig for analyse for mange av disse scenariene (hvilken pasientpopulasjon og hvilken komparator, i hvilken linje og sekvens av tidligere behandling?).

Figur 2. Potensielle sammenligninger og analyser basert på legemiddelsekvens og behandlingslinje



Prinsippielt er det mange tenkelige sammenligninger basert på legemiddelsekvens, behandlingslinje, mutasjoner og mutasjonstidspunkt som ikke er analysert i metodevurderingen. Røde bokser angir behandling med venetoklaks i kombinasjon med rituksimab som med nevnte beslutning ikke er tilgjengelig for pasientene i de ulike linjene. CIT, chemo-immunotherapy; I, ibrutinib; Z, zydelig; VR, venetoklaks + rituksimab. Illustrasjonen er laget av AbbVie.

Vi vurderer det dithen at det, på grunn av små populasjoner og lite data/sammenlignende studier, vil være utfordrende å gjennomføre mange av disse analysene. Det er ikke gjort tilsvarende begrensninger knyttet til behandlingssekvens ved innføringen av signalveishemmerne ibrutinib og idelalisib og en pragmatisk tilnærming til innføring av venetoklaks + rituksimab også etter signalveishemmere vil framstå som likebehandling. Vi viser til figur 2 og spør om ikke sammenligningen mellom ibrutinib (I) og venetoklaks + rituksimab (VR) i 2.linje etter CIT, sett i lys av det medisinske behovet, kan være en tilstrekkelig surrogatanalyse for å vurdere innføring av VR også der signalveishemmere tidligere har vært benyttet.

En konsekvens av beslutningen (ID2018_017) er for øvrig også at dersom VR kommer i utstrakt bruk i 2.linje etter kjemo-immunterapi vil signalveishemmere i prinsippet flyttes til senere behandlingslinjer i norsk praksis. Det kliniske bildet med kronisk sykdom, sykdomsprogresjon, utvikling av resistens, og behandlingsavbrudd pga. toksisitet illustrerer behovet for valgmuligheter når det kommer til valg av legemiddel, sekvens og virkemekanisme. Valgmuligheter åpner for mer pasienttilpasset behandling.

Oppsummering

Beslutningen (ID2018_017) avskjærer, etter vår vurdering, pasientgrupper med et medisinsk behov fra behandling med venetoklaks kombinert med rituksimab i senere behandlingslinjer. Dette er et svært uheldig utfall både for pasient og behandler.

På denne bakgrunn, har AbbVie meldt inn en ny metode til Nye Metoder ID2019_096, innsendt 12.09.2019. Venetoklaks i kombinasjon med rituksimab til behandling av kronisk lymfatisk leukemi

hos pasienter som har mottatt minst én tidligere behandling også der tidligere behandling har vært behandling med signalveishemmere.

Vår tolkning er at Nye Metoder primært etterlyser en analyse av populasjonen med del(17p) ved diagnosetidspunktet, men beslutningen berører også andre små pasientgrupper. En bestilling bør vektlegge om analysen er meningsfull og kan gjennomføres, og man må sikre at bestillingen er dekkende for hva som anses som nødvendig for å kunne gjøre en god og opplyst vurdering.

Vårt mål er å sikre tilgang til behandling for de pasientene som har et udekket medisinsk behov.

Vi håper Bestillerforum vurderer nøye hvilke analyser som er nødvendige og er spesifikke i sin bestilling.

Med vennlig hilsen
for AbbVie AS



Anders Sandvik, PhD
Medisinsk rådgiver, hematologi/onkologi
E-post: anders.sandvik@abbvie.com
Mobil 92493862



Hilde A. Enserink
Medical Manager Onkologi
Medical Lead Norge
E-post: hilde.abrahamsen@abbvie.com
Mobil: 959 46 311

Referanser

1. Nye Metoder. <https://nyemetoder.no/metoder/venetoklaks-venclxyto-indikasjon-ii>. Lesedato 5. november 2019
2. Preparatomtale (SmPC) for Venclyxto (venetoklaks), avsnitt 4.1, sist godkjent 28.06.2019
3. Preparatomtale (SmPC) for Venclyxto (venetoklaks), avsnitt 5.1, sist godkjent 28.06.2019
4. Jones JA, Mato AR, Wierda WG et al. Venetoclax for Chronic Lymphocytic Leukaemia Progressing after Ibrutinib: a Multicentre, Open-Label Phase 2 Trial. *Lancet Oncol.* 2018 Jan; 19(1): 65–75.
5. Coutre S, Choi M, Furman RR et al. Venetoclax for patients with chronic lymphocytic leukemia who progressed during or after idelalisib therapy. *Blood.* 2018 Apr 12;131(15):1704-1711.
6. Helsebiblioteket.no. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer, 2019 – 7 Kronisk lymfatisk leukemi. <https://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/maligne-blodsykdommer/kronisk-lymfatisk-leukemi-kl>. Lesedato 5. november 2019
7. Fürstenau M, Hallek M, Eichhorst B. Sequential and combination treatments with novel agents in chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica.* 2019 Nov;104(11):2144-2154.
8. Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten-ID2018_017. [https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Venetoklaks%20\(Venclyxto\)%20ID2018_017%20-%20hurtigmetodevurdering%20oppdatert%2006.08.2019.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Venetoklaks%20(Venclyxto)%20ID2018_017%20-%20hurtigmetodevurdering%20oppdatert%2006.08.2019.pdf). Lesedato 5. november 2019
9. Mato AR, Hill BT, Lamanna N et al. Optimal sequencing of ibrutinib, idelalisib, and venetoclax in chronic lymphocytic leukemia: results from a multicenter study of 683 patients. *Ann Oncol.* 2017 May 1;28(5):1050-1056.
10. D'Rozario J and Bennett SK. Update on the role of venetoclax and rituximab in the treatment of relapsed or refractory CLL. *Ther Adv Hematol.* 2019; 10: 2040620719844697.
11. Wierda WG, Byrd JC, Abramson JS et al. NCCN Guidelines: Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma, Version 2.2020 – October 8, 2019. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#cll. Lesedato 5. november 2019



Bestilling nr ID2019_096

Tittel på bestillingen:

Venetoklaks (Venclyxto) - Indikasjon IV
Kombinasjon med rituksimab til behandling av kronisk lymfatisk leukemi hos pasienter som har mottatt minst en tidligere behandling (også der tidligere behandling har vært behandling med signalveishemmere)

Medisinsk effekt og nyhetsverdi:

Følgende markedsførte indikasjon er aktuell i dette tilfellet: *Venetoklaks i kombinasjon med rituksimab til behandling av voksne pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som har fått minst én tidligere behandling.*

Metoden er allerede vurdert og godkjent med følgende begrensning [ID2018_017](#):

Venetoklax (Venclyxto) i kombinasjon med rituksimab kan innføres til behandling av voksne pasienter med kronisk lymfatisk leukemi som tidligere har mottatt minst én behandling, der tidligere behandling ikke har vært behandling med signalveishemmer.

Forslaget er en bestilling for å kunne vurdere om hvorvidt begrensningen som omhandler «tidligere bruk av signalveishemmere» kan fjernes.

Den aktuelle bruken har fått markedsføringstillatelse (MT) basert på MURANO studien som evaluerte effekt og sikkerhet av venetoklaks i kombinasjon med rituksimab (VR) sammenlignet med bendamustin + rituksimab (BR) hos pasienter med tidligere behandlet KLL. Studien inkluderte behandlingstrengende R/R KLL. Pasientene kunne ha mottatt 1-3 tidligere behandlinger (inkludert minimum et behandlingsregime med cytostatika). Pasienter som tidligere var behandlet med bendamustin kunne inkluderes hvis tidligere respons etter behandling hadde en varighet på minimum 24 måneder. Bare 2% av de inkluderte pasientene hadde tidligere mottatt B-cellereseptor-signalveishemmere.

KLL pasienter med del(17p)/TP53 mutasjon har den dårligste prognosen. Av pasientene i MURANO studien hadde 26,9 % del17p og 26,3 % hadde TP53 mutasjon. Det er kjent at pasienter med del17p/TP53 responderer dårligere på behandling med kjemoimmunterapi enn pasienter uten denne mutasjonen. Disse pasientene mottar i norsk klinisk praksis ibrutinib i 1. linje.

[ID2018_017](#): Abbvie leverte en indirekte sammenligning, en kostnadminimeringsanalyse mot ibrutinib for pasienter som har mottatt minst en tidligere behandling for KLL. Aktuell populasjon i praksis som var relevant for denne metodevurderingen var pasienter som behandles med signalveishemmer (ibrutinib eller idelalisib) i 2. linje eller senere linjer i norsk klinisk. Pasientene inkludert i analysen hadde ikke tidligere mottatt signalveishemmer.

Basert på innsendt dokumentasjon i metodevurderingen kunne ikke Legemiddelverket vurdere kostnadseffektivitet for følgende populasjoner:

- 1) VR i sekvens etter ibrutinib hos pasienter som har mottatt minst en tidligere behandling. Dette fordi ibrutinib var komparator i den helseøkonomiske analysen.
- 2) Pasienter som hadde del(17p)/TP53 mutasjon ved diagnose og som mottok signalveishemmer i 1. linje. Dette skyldtes at bare 2% av pasientene i MURANO studien samsvarte med denne beskrivelsen.



Venetoklaks er en hemmer av det antiapoptotiske proteinet B-celle-lymfom (BCL)-2. Ibrutinib er en hemmer av Brutons tyrosinkinase (BTK), dvs ibrutinib er en B-cellereseptor signalveishemmer. Ettersom legemidlene som ble sammenlignet i den helseøkonomiske analysen har ulik virkemekanisme kan de benyttes i sekvens etter hverandre. Kostnadseffektivitet ved behandling i sekvens med disse legemidlene er ikke kjent.

Legemiddelkostnader (inkl. mva)

Foreligger LIS priser

Finansieringsordning:

Sykehus

Regulatorisk status for markedsføringstillatelse (MT):

Har MT

Leveringstid:

Se vurdering under

Legemiddelverkets vurdering av bestillingens relevans/egnethet:

Beslutning om bruk av VR hos pasienter som tidligere har mottatt minst én behandling der tidligere behandling ikke har vært en signalveishemmer (for eksempel ibrutinib) vurderes å være i tråd med hva som er dokumentert kostnadseffektivt i forrige metodevurdering ([ID2018 017](#)).

Samtidig er det ingen begrensninger for eventuell bruk av signalveishemmer etter VR i tilsvarende populasjon, dette kan ha betydning for konkurransesituasjonen. Effekten av ibrutinib gitt som behandling etter VR er ikke vurdert, kostnadseffektiviteten av å innføre en ny linje i behandlingssekvensen før ibrutinib er dermed heller ikke vurdert.

1) VR i sekvens etter ibrutinib hos pasienter som har mottatt minst en tidligere behandling. Dersom man likevel ønsker å åpne for sekvensbehandling med VR etter signalveishemmer, kan ordlyden i vedtaket endres til følgende: Venetoklaks (Venclyxto) i kombinasjon med rituksimab kan innføres til behandling av voksne pasienter med kronisk lymfatisk leukemi som tidligere har mottatt minst én behandling, der tidligere behandling ikke har vært *førstelinjebehandling* med signalveishemmer. Legemiddelverket ønsker imidlertid å informere om at vi ikke er kjent med at det finnes effektdata for en slik behandling, da dette ikke ble sendt inn ved forrige metodevurdering. Legemiddelverket vurderer fortsatt at det er stor usikkerhet omkring hva en budsjettvirkninger av en sekvensiell bruk av disse legemidlene vil ha. Avhengig av pasientantallet, kan disse potensial bli store. Det kan være hensiktsmessig å be AbbVie selv identifisere om de har studie(r) i sitt studieprogram for venetoklaks (enten monoterapi eller kombinasjonsbehandling) som kan være egnet for en metodevurdering av slik sekvensbehandling.

2) Pasienter som hadde del(17p)/TP53 mutasjon ved diagnose og som mottok signalveishemmer i 1. linje.

Legemiddelverket vurderer videre at MURANO studien inkluderte for få pasienter som tidligere hadde mottatt B-cellereseptor-signalveishemmere og som samtidig hadde

del(17p)/TP53 mutasjon på diagnosetidspunktet, til at en vurdering av kostnadseffektivitet for VR hos denne populasjonen kan gjøres basert på MURANO studien. Legemiddelverket foreslår derfor at AbbVie selv identifiserer om de har studier i sitt studieprogram for venetoklaks (enten monoterapi eller kombinasjonsbehandling) som kan være egnet for en metodevurdering for denne populasjonen. AbbVie kan i så tilfelle sende inn forslag om metodevurdering basert på relevant(e) studie(r).

Viseadministrerende direktør Jan Frich
Hels Sør-Øst RHF

Sentralbord: 02770

Kreftklinikken
Avdeling for blodsykdommerVår ref.:
gtjonnfj/-

Deres ref.:

Saksbeh.:
Geir E. TjønnfjordDato:
04.10.19

Faglig vurdering i forbindelse med at Abbvie har sendt bestilling til Nye metoder om å endre teksten i Beslutningsforums vedtak om at venetoklaks i kombinasjon rituximab kan benyttes som andrelinje behandling eller i senere behandlingslinjer ved kronisk lymfatisk leukemi hos pasienter som tidligere ikke er behandlet med signalveishemmer.

Abbvies bestilling er at man vurderer å fjerne begrensningen som omhandler «tidligere bruk av signalveishemmer».

Uavhengig av bestillingen fra Abbvie har undertegnede og overlege Peter Meyer, Stavanger universitetssykehus reagert på vedtaksteksten, og vi har ønsket å gi en tilbakemelding på vedtaket fordi vedtaket er i strid med hva vi mener er god medisinsk praksis. Vedtaket er også i strid med hvordan vi som fagpersoner uttalt oss til SLV under metodevurderingen.

Kronisk lymfatisk leukemi kan grovt dels i to risikogrupper basert på hvorvidt leukemicellenes foretrukne IGHV-gen er mutert eller umutert; ca. 2/3 mutert og 1/3 umutert ved diagnose. Pasientene som har mutert sykdom har svært beskjedent behandlingsbehov, og om de trenger behandling vil de aller fleste svare meget godt på kjemoimmunterapi og kun trenge en behandlingslinje dersom behandlingen gjennomføres adekvat. Det er i nylig publisert studie vist at denne gruppen gjør det like bra med kjemoimmunterapi som med behandling med signalveishemmer (ibrutinib eller idelalisib) eller Bcl-2 hemmer (venetoklaks).

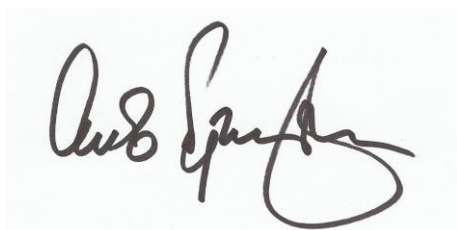
I gruppen med umutert KLL vil mange pasienter ha behov for behandling over flere linjer. Per i dag er førstelinjebehandlingen kjemoimmunterapi. Andrelinje behandling vil være signalveishemmer eller Bcl-2 hemmer. Viss behandler velger signalveishemmer som andrelinje behandling, stenger det nåværende vedtaket i Beslutningsforum for å kunne benytte Bcl-2 hemmer som tredje linjebehandling, men viss behandler velger Bcl-2 hemmer som andrelinje behandling er det mulig å benytte signalveishemmer som tredje linjebehandling. Det er to problemer sett fra et klinisk ståsted med denne begrensningen:

1. Kunnskapen om effekt av Bcl-2 hemmer hos pasienter som har feilet på behandling med signalveishemmer er langt mer omfattende enn kunnskapen om effekt av signalveishemmer hos pasienter som har feilet på behandling med Bcl-2 hemmer. Per i dag er det ikke tilstrekkelig kunnskap for å si at behandlingsrekkefølgen er uten betydning for behandlingsresultatet.
2. Det nasjonale handlingsprogrammet for maligne blodsykdommer anbefaler at pasienter med KLL som har dysfunksjonell p53-signalvei (dvs. *del(17p)* og/eller *TP53*-mutasjon) bør behandles med signalveishemmer. Det foreligger ingen sammenligning mellom signalveishemmer og Bcl-2 hemmer på

denne indikasjonen. Den store majoriteten av disse pasientene vil trenge andrelinjebehandling, og vedtaket i Beslutningsforum setter en stopper for adekvat andrelinje behandling. Kjemoterapi er ikke et alternativ. Ved start av førstelinje behandling vil ca 10% av pasientene ha p53-dysfunksjon, og ved start av andrelinje behandling vil andelen være økt til ca 20%.

Det gjeldende vedtaket i Beslutningsforum om bruk av venetoklaks med begrensningen om at venetoklaks kun kan benyttes hos pasienter som ikke tidligere har fått signalveishemmer fratar de pasientene som har størst behandlingsbehov en god behandlingsalgoritme.

hilsen

A handwritten signature in dark ink, appearing to read 'Geir E. Tjønnfjord', written in a cursive style.

Geir E. Tjønnfjord
Avdelingsleder, professor dr.med.

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019_096

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 maligne blodsykdommer

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn: Bente Bryhn
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 15.07.2016 NEI ☐

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

Ny indikasjon, ingen endring finansieringsansvar

Saksnummer 176-19 Oppsummering fra sekretariatet

ID2019_097 Portable hjernescannere for tidlig deteksjon og bestemmelse av hjerneslag (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarsel:

- Oppdatering og utvidelse av tidligere metodevarsel på Strokefinder ([ID2016_010](#)). Det ble da vurdert at det var for tidlig å igangsette metodevurdering, men at saken skulle tas opp igjen.
- Metoden omhandler en type medisinsk utstyr innen akuttmedisin og nevrologi.
- Generisk navn på metodene er *portabel mikrobølgetomograf* eller *portabel volumetrisk impedansspektroskopi*.
- Det finnes ulike produsenter og produkter av metoden, varselet beskriver Strokefinder og Visor System. Strokefinder har mål om CE-merking i 2019 og har ikke FDA-godkjenning, Visor System har begge.
- Metoden beskrives som en bærbar enhet som plasseres på pasientens hode og som ved hjelp av enten mikrobølger (Strokefinder) eller radiobølger (Visor System) kan bidra til klinisk evaluering og triage ved akuttsituasjoner, bl.a. for å kunne skille mellom blødende hjerneslag og iskemisk hjerneslag (blodpropp) slik at korrekt behandling kan gis så tidlig som mulig
- Enheten er portabel og det kan være aktuelt å bruke den prehospitalt (for eksempel i ambulanse).
- I Norge får ca. 12 000 personer hjerneslag hvert år. I 80-90% av tilfellene er årsaken blodpropp, mens de resterende 10-20% skyldes en blødning.
- Det er identifisert fire kliniske studier. Forventet ferdig i 2019 og 2020.
- Folkehelseinstituttet anbefaler at metodene sammenlignes i en hurtig metodevurdering, men at det foreløpig ikke er tilstrekkelig dokumentasjon til å gjennomføre en fullstendig metodevurdering.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen

Helse Sør-Øst RHF:

Faglig innspill: Per i dag foreligger det ikke nok dokumentasjon fra kliniske studier på om metoden differensierer godt ved ulike alvorlighetsgrader av hjerneslag eller hvorvidt bruk av transportable hjernescannere fører til bedre prehospital seleksjon. Det finnes ikke tilstrekkelig dokumentasjon fra kliniske studier om hvorvidt bruk av hjernescannere kan brukes til å selektene pasienter til prehospital reperfusjonsbehandling med trombolyse eller at bruk av portable hjernescannere har ført til bedre prognose. Det er rapportert pågående studier, men per i dag uten publiserte resultater.

NYE METODER

Faglig vurdering: Det foreligger ikke tilstrekkelig dokumentasjon til at det er hensiktsmessig å gjennomføre en fullstendig metodevurdering.
Samlet vurdering/prioritering: Drøftes i møtet.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Kan påvirke Nasjonal faglig retningslinje for behandling og rehabilitering av slag. Helsedirektoratet ser ikke behov for en nasjonal metodevurdering. For tidlig? Ikke FDA eller CE godkjenning.

Finansieringsdivisjonen: Ingen innspill.

ID2019_097 Portable hjernescannere for tidlig deteksjon og bestemmelse av hjerneslag

Type metode	Utstyr
Område	Akuttmedisin, Nevrologi
Generisk navn	Portabel mikrobølgetomograf Portabel volumetrisk impedansspektroskopi
Produktnavn	Strokefinder Visor™ System
Produsenter	Medfield Diagnostics AB Cerebrotech Medical System
Finansieringsansvar	Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Strokefinder (Medfield Diagnostics AB)

Oppdatering av varsel fra 2016:

I følge produsenten er målet en CE-merking i 2019.
Det foreligger foreløpig ingen FDA-godkjenning.

Visor™ System (Cerebrotech Medical System)

I følge en pressemelding fra produsenten 29.11.2017 er Visor™ System CE-merket.
I en pressemelding av 04.01.2018, opplyses det om at Visor™ System er FDA-godkjent.

Beskrivelse av den nye metoden

Strokefinder (Medfield Diagnostics AB) er en portabel, ikke-invasiv enhet (plasseres på pasientens hode) som består av flere antenner som sender og mottar/detekterer mikrobølger (1). En antenne om gangen sender ut et mikrobølgesignal som spres i hjernen, mens de resterende antennene mottar signalet (1). Dette prosesseres til å danne et diagram eller bilde av hjernen (1). Hensikten med produktet er å bidra i klinisk evaluering og triage ved intrakranielle skader i akutsituasjoner, f.eks for tidlig å kunne å skille mellom blødende hjerneslag og iskemisk hjerneslag (blodpropp), slik at korrekt behandling kan gis så tidlig som mulig (2). Ettersom enheten er portabel kan det være aktuelt å bruke denne prehospitalt (f.eks. i ambulanse).

Visor™ System (Cerebrotech Medical System) er en portabel, ikke-invasiv fysiologisk monitor (plasseres på pasientens hode) som bruker radiobølger for detektere ulikheter i bioimpedans i hjernen (3). Visor™ System består av to radiosendere på hver side av hodet, som sender lavfrekvente radiobølger gjennom hjernen (3). Ved nevrologiske tilstander som slag og traume, kan fordelingen av cerebrospinalvæsken endres, og dette påvirker hvordan radiobølgene vandrer gjennom vevet (3). Radiobølgene måles av en detektor (3). Systemet detekterer endringer for hver av hjernehalvdelen (3). Hensikten med produktet er å bidra i klinisk evaluering og triage ved intrakranielle skader i akutsituasjoner, f.eks for tidlig å kunne å skille mellom blødende hjerneslag og iskemisk hjerneslag (blodpropp), slik at korrekt behandling kan gis så tidlig som mulig (3). Ettersom enheten er portabel kan det være aktuelt å bruke denne prehospitalt (f.eks. i ambulanse).

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Hjerneslag er en akutt nevrologisk skade som oppstår som følge av en forstyrrelse av blodsirkulasjonen i hjernen (4). I 80-90% av tilfellene er årsaken blodpropp (iskemisk hjerneslag/infarkt), mens de resterende 10-20% skyldes en blødning (hjerneblødning) (4;5). Ved hjerneinfarkt fører proppen til nedsatt blodtilførsel, og mangel på næring og oksygen til vevet (4). Ved hjerneblødning vil blodet samle seg i hjernen og gi trykkøkning med påfølgende mekanisk vevsskade (4). Symptomer på slag inkluderer lammelser, språk- og taleforstyrrelser, svimmelhet, og koordinasjonsproblemer (4). Alle pasienter med mistanke om slag (uansett type) skal legges inn i sykehus for behandling. Prognose avhenger blant annet av skadens omfang og behandling av denne (4;6). Hjerneslag er hyppigste årsak til funksjonshemming (7), men rask og korrekt behandling bedrer prognosen (8). I Norge får ca 12 000 personer hjerneslag hvert år (4). De fleste (75%) slagpasienter er over 70 år, 10% er under 50 år (4). I sjeldne tilfeller kan det også ramme barn og unge (4).

Dagens behandling

Behandling av hjerneslag avhenger av den bakenforliggende årsaken til slaget. Ved hjerneinfarkt kan det gis trombolytisk behandling, eventuelt trombektomi ved et sentralsykehus dersom proppen er stor nok til å fiskes ut (4). Trombolytisk behandling kan ha effekt inntil 4,5 timer etter at infarkt oppstod, mens trombektomi kan ha effekt opptil 24 timer etter sykdomsstart (4). Ved hjerneblødning skal det **ikke** gis trombolytisk behandling. Pasientene behandles med generell overvåking på sykehus, med reduksjon i blodtrykk, og eventuelt kirurgi (4;9). Ettersom behandlingen avhenger av type hjerneslag, og fordi (irreversibel) skade på vev utvikler seg raskt, er det viktig å identifisere type hjerneslag for å initiere riktig behandling så raskt som mulig.

Dokumentasjonsgrunnlag

Metodevurderinger –norske

Det er gjennomført en fullstendig metodevurdering: ID2016_009 Prehospital CT for tidlig diagnostikk og behandling ved mistanke om hjerneslag eller alvorlige hodeskader (slagambulanse) (10), som er tematisk relatert til dette varslets metoder.

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale					
Det er ikke identifisert noen relevante internasjonale metodevurderinger.					
Metodevarsler					
Strokefinder (Medfield Diagnostics AB) Det finnes et tidligere metodevarsel: ID2016_010 Bærbar mikrobølgetomograf (Strokefinder) som ble behandlet i Bestillerforum 14.03.2016. Det ble vurdert å være for tidlig å igangsette en metodevurdering (HTA) på metoden, og at saken skulle tas opp igjen etter et år med oppdatert metodevarsel.			Visor™ System (Cerebrotech Medical System) Det er identifisert ett metodevarsel fra NICE (11).		
Kliniske studier					
Det er identifisert avsluttede og pågående kliniske studier som omhandler bruk av Strokefinder og Visor™ System. I tillegg er det identifisert en pågående studie på bruk av Strokefinder MD100 i Norge og på norsk sokkel (Equinor). Studien er et samarbeid mellom Universitetssykehusene i Stavanger og Bergen (Haukeland), Nordlandssykehuset og Statfjord B, hvor hjernescanneren brukes både in-hospitalt og prehospitalt (i luftambulanse) (12).					
Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontroll gruppe	Hovedutfallsmål	Studienavn og nummer*	Tidsperspektiv resultater
Slag, ≥18 år, n=500, gruppe A: hjerneblødning, gruppe B: hjerneinfarkt, gruppe C: «stroke mimics»	Strokefinder MD100	Ingen	Diagnostisk evne (areal under kurven: AUC) i gruppe A vs gruppe B	NCT02490306	2019
>18 år, Glasgow coma scale >14, traumatic intracranial haemorrhage (TICH): gruppe A: bekreftet, gruppe B: avkreftet. n=250	Medfield Strokefinder MD100	Ingen	Diagnostisk evne (AUC) for å påvise TICH	NCT02728908	2019
>18 år, mistanke om slag, n=124 (observasjonell studie)	Cerebrotech Visor™ System	Ingen	Diagnostisk nøyaktighet av cerebral bioimpedans asymmetri.	ISRCTN79169844	2020
Slag, >18 år, n=316 (observasjonell studie)	Visor™ System	Ingen	Diagnostisk evne (hemisfærisk bioimpedans asymmetri sensitivitet og spesifisitet)	NCT03767842	2019
*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov					
Aspekter relevante for metodevurdering					
Klinisk effekt relativt til dagens behandling	☒				
Sikkerhet / Bivirkninger relativt til dagens behandling	☒	Metoden involverer strålingskilde (Strokefinder: mikrobølger, Visor™ System: radiobølger).			
Kostnader / Ressursbruk	☒				
Kostnadseffektivitet	☒				
Organisatoriske konsekvenser	☒				
Etikk	☐				
Juridiske konsekvenser	☐				
Annet	☒	Det kan være nyttig å sammenlikne metodene			
Hva slags metodevurdering kan være aktuell					
Mini-metodevurdering	☐				
Vurdering på Nasjonalt nivå	☒	Følgende kriterier for vurdering på nasjonalt nivå er oppfylt: Metoden påvirker nasjonale behandlingsretningslinjer			
Hurtig metodevurdering	☒				
Fullstendig metodevurdering	☐	Det virker ikke som om det foreligger tilstrekkelig dokumentasjon til at det er hensiktsmessig å gjennomføre en fullstendig metodevurdering.			
Annet	☐				
Hovedkilder til informasjon					

1. Medfield Diagnostics. Technology - Microwave technology for faster diagnosis[cited 10.09.2019]. Available from: <http://www.medfelddiagnostics.com/en/technology/>
2. Medfield Diagnostics. Products - Strokefinder™[cited 10.09.2019]. Available from: <http://www.medfelddiagnostics.com/en/products/>
3. Cerebrotech Medical Systems. Visor™ System[cited 10.09.2019]. Available from: <http://www.cerebrotechmedical.com/eu.php>

4. Lars Thomassen. Hjerneslag: Store medisinske leksikon [updated 09.07.2019; cited 11.09.2019]. Available from: <https://sml.snl.no/hjerneslag>
5. Louis R Caplan. Etiology, classification, and epidemiology of stroke: UpToDate [updated 20.12.2018; cited 11.09.2019]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/etiology-classification-and-epidemiology-of-stroke?search=stroke&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3
6. Matthew A Edwardson. Ischemic stroke prognosis in adults [updated 10.06.2019; cited 12.09.2019]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/ischemic-stroke-prognosis-in-adults?search=stroke%20prognosis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
7. Helsedirektoratet. Livet etter et hjerneslaghelsenorge.no [updated 11.10.2019; cited 12.09.2019]. Available from: <https://helsenorge.no/sykdom/hjerne-og-nerver/hjerneslag/livet-etter-et-hjerneslag>
8. Helsedirektoratet. Behandling og rehabilitering etter hjerneslaghelsenorge.no [updated 11.10.2016; cited 12.09.2019]. Available from: <https://helsenorge.no/sykdom/hjerne-og-nerver/hjerneslag/hjerneslag-behandling>
9. Helsedirektoratet. Nasjonal faglig retningslinje for behandling og rehabilitering ved hjerneslag. Oslo: Helsedirektoratet; 2010. IS-1688. Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/hjerneslag>
10. Sari Susanna Ormstad, Ulrikke Højslev Lund, Kishan Kumar Chudasama, Katrine Bjørnebek Frønsdal, Maren Ranhoff Hov, Ida Ormberg, et al. Prehospital CT for early diagnosis and treatment of suspected acute stroke or severe head injury. A health technology assessment. Oslo: Folkehelseinstituttet; 2019. ID2016_009. Available from: https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2016_009_Slagambulanse.%20Oppdatert%20rapport%2022082019.pdf
11. National Institute for Health and Care Excellence. Cerebrotech Visor for detecting stroke [Medtech innovation briefing]. National Institute for Health and Care Excellence.; 2018. MIB165. Available from: <https://www.nice.org.uk/advice/mib165>
12. Mobile microwave-based diagnosis and monitoring of stroke: on the road towards improved stroke triage and care, including prehospital initiation of thrombolytic treatment [Internet]. eRapport. 2018 [cited 13.09.2019]. Available from: <https://forskningsprosjekter.ihelse.net/prosjekt/912064>

Første varsel	13.09.2019
Siste oppdatering	13.09.2019

Folkehelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarslng. Metodevarslng skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Et metodevarsel er ingen vurdering av metoden. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Om MedNytt](#).

Oppdatert og oppsummert per 13.09.2019

- To metoder: Strokefinder og Visor™ System, som begge er portable hjernescannere for å diagnostisere og identifisere hjerneslag på et tidlig tidspunkt. De baserer seg på litt ulik fremgangsmåte: Strokefinder bruker mikrobølger, mens Visor™ System benytter radiobølger.
- Dokumentasjonsgrunnlaget for Strokefinder virker å være noe større nå enn da det første varselet ble laget i 2016. Det foreligger kliniske studier, blant annet en pågående kliniske studie i Norge.
- Det foreligger også noe kliniske studier på Visor™ System.
- Det virker som om det fremdeles er litt for tidlig til å gjennomføre en metodevurdering på metodene, i hvert fall en fullstendig metodevurdering. Det kan vurderes om man kan gjennomføre en hurtig metodevurdering med dokumentasjonspakke fra produsentene.

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019_097

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Nasjonal faglig retningslinje for behandling og rehabilitering av slag

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☒

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

For tidlig? Ikke FDA eller CE godkjenning

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

Navn:
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☐, siden.....(dato)..... NEI ☐

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

Saksnummer 177-19 Oppsummering fra sekretariatet

ID2016_007 Magnetisk resonans (MR) veiledet høy-intensitet fokusert ultralyd (ExAblate, TomAblate) i behandling av essensiell tremor, nevropatiske smerter (nevralgi) og Parkinsons sykdom

Kort om metoden fra metodevarsel:

- Oppdatert metodevarsel. Opprinnelig metodevarsel ble behandlet i Bestillerforum RHF 14.03.2016. Det var for tidlig å igangsette en metodevurdering på daværende tidspunkt.
- Utstyr/prosedyre for behandling innen nevrologi
- Ikke tatt i bruk i Norge
- Generisk navn: Thalamotomy; magnetisk resonans (MR) veiledet høy-intensitet fokusert ultralyd (HIFU). Metoden er en ikke-invasiv, bildestøttet behandling med høy-intensitet ultralyd rettet mot spesifikke områder i hjernen. Forkortes ofte MRgFUS.
- Det er identifisert to produsenter: ExAblate Neuro fra Insightec Ltd og TomAblate Neuro fra Evia.
- ExAblate har FDA-godkjenning fra juli 2016 og TomAblate har CE-merking.
- Metoden omfatter bruk av en MR maskin og en hjelm-liknende enhet som settes på pasientens hode. Under MR-veiledning rettes fokuserte ultralydsstråler til et definert område i hjernen. Metoden er et ikke-invasivt alternativ til dyp hjernestimulering (DBS). Metoden er under utprøving i behandling av pasienter med enten essensiell tremor, nevropatiske smerter eller Parkinsons sykdom, som ikke har respondert på medikamentell behandling.
- Det er identifisert noen påbegynte kliniske studier som planlegges ferdig 2019-20. Det er funnet flere systematiske oversikter, HTA-rapporter, og NICE-rapporter.
- NICE anbefaler at metoden begrenses til forskning ved nevropatisk smerte og Parkinsons sykdom pga lite effektdata. Det er større evidensgrunnlag ved essensiell tremor.
- FHI mener det kan være aktuelt med en hurtig metodevurdering med fokus på behandling av essensiell tremor. Alternativt kan allerede publiserte systematiske oversikter og/eller HTAer oppsummeres med hensyn på effekt og sikkerhet.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen

Helse Sør-Øst RHF:

Faglig innspill: "MR-guided focused ultrasound (MRgFUS)" er en ikke-kirurgisk og minimalt invasiv metode for symptomatisk behandling av tremor både ved essensiell tremor og Parkinsons sykdom. Den er nylig blitt godkjent av U.S. Food and Drug Administration for behandling av essensiell tremor og tremor ved Parkinsons sykdom. Dette er basert på to multisenter randomiserte, sham-kontrollerte kliniske studier (Elias WJ et al N Engl J Med 2016; Bond AE et al JAMA Neurol 2017). Dessuten er det

NYE METODER

flere åpne kliniske studier som har vist god effekt på tremor ved begge tilstandene. Metoden har signifikant effekt og er trygg med hensyn til alvorlige bivirkninger. Ved MRgFUS er det ikke rapportert om hjerneblødninger eller hjerneinfeksjoner, som er risikoer ved hjernekirurgi med dyp hjernestimulering.

MRgFUS har klinisk god effekt med tremorreduksjon på rundt 70%, og signifikant bedring på livskvalitetsskåring. Metoden er derfor av stor klinisk relevans og interesse. Den vil være et meget godt alternativ til kirurgisk dyp hjernestimulering for behandling av tremor.

Samlet vurdering / prioritering: Drøftes i møtet.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Ingen

Finansieringsdivisjonen: Ingen

ID2016_007 Magnetisk resonans (MR) veiledet høy-intensitet fokusert ultralyd (ExAblate, TomAblate) i behandling av essensiell tremor, nevropatiske smerter (nevralgi) og Parkinsons sykdom

Type metode	Utstyr, prosedyre, behandling
Område	Nevrologi
Generisk navn	Thalamotomy; magnetisk resonans (MR) veiledet høy-intensitet fokusert ultralyd (HIFU)
Produktnavn	ExAblate Neuro, Insightec Ltd ; TomAblate Neuro Evia
Produsenter	Integrum AB Orthodynamics GmbH, PerMedica s.p.a.
Finansieringsansvar	Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Metoden er ikke tatt i bruk i Norge. Vi har identifisert to produsenter av utstyr for magnetisk resonans (MR) veiledet høy-intensitets fokusert ultralyd (HIFU) beregnet for nevrologiske prosedyrer ([Insightec Ltd](#), ExAblate Neuro og [Evia](#), TomAblate Neuro). Det foreligger en rekke andre produsenter av utstyr for HIFU. Vi kjenner ikke til om disse også har produkter under utvikling for samme indikasjon.

ExAblate Neuro ble CE merket i 2012 for bruk ved essensiell tremor, nevropatiske smerter og Parkinsons sykdom. Metoden markedsføres i Europa. Foreløpig foreligger ikke CE merkede produkter fra andre produsenter, eller FDA godkjenning i USA.

Oppdatering per 02.09.2019:

FDA-godkjenning av InSightec Ltds ExAblate® Neuro i juli 2016.

TomAblate Neuro har CE-merking, ifølge pasientbrosjyren til produsenten Evia.

Beskrivelse av den nye metoden

Transkraniell MR veiledet HIFU, ofte forkortet MRgFUS på engelsk er en ny metode som tar i bruk et eksisterende behandlingsprinsipp (HIFU). I dag blir HIFU benyttet i norske sykehus blant annet ved behandling av prostatakreft. Behandlingen omfatter bruk av en MR maskin og en hjelm-liknende enhet som settes på pasientens hode. Under MR veiledning rettes fokuserte ultralydsstråler til et veldefinert område i hjernen. Metoden er et ikke-invasivt alternativ til dyp hjernestimulering (DBS). Metoden er under utprøving i behandling av pasienter med enten essensiell tremor, nevropatiske smerter eller Parkinsons sykdom, som ikke har respondert på medikamentell behandling.

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Essensiell tremor er en tilstand som gir ufrivillig skjelving på hender og noen ganger hodet. Tilstanden påvirker mange av dagliglivets funksjoner inkludert spising og drikking. Det foreligger antakelig genetiske predisponeringer, årsaken er ofte ukjent, men symptomene knyttes til feil i nervesentra. Vi har ikke undersøkt om det finnes data for forekomst i Norge, men den identifiserte metodevurderingen oppgir prevalens mellom 0,4 og 3,9 % (1;2).

Nevropatiske smerter oppstår på grunn av skade eller sykdom i nervevev, enten i sentralnervesystemet eller i det perifere nervesystemet. Vi har ikke undersøkt om det finnes data for forekomst i Norge. Den identifiserte metodevurderingen oppgir at forekomst er usikker (1;3).

Parkinsons sykdom er en degenerativ nevrologisk sykdom karakterisert ved blant annet nedsatt bevegelighet (bradykinesi), stivhet i kroppen (rigiditet) og skjelving. Den finnes ulike kliniske former med et variabelt, men vanligvis forverrende (progressivt) forløp. Forekomst (prevalens) er ca 0,12 % (2). Forekomsten øker med alder og er antatt å være ca. 1 % for personer mellom 50 og 70 år og noe høyere for personer over 70 år. En antar at det finnes mellom 6000 og 8000 pasienter med parkinsonismesyntomer i Norge (4).

Alvorlighetsgrad

Dagens behandlingstilbud omfatter ulike medikamenter (2-4). Dersom dette ikke hjelper, kan DBS være aktuelt for utvalgte pasienter. I 2014 ble totalt 28 pasienter med Parkinsons sykdom behandlet med DBS ved [Flerregional behandlingstjeneste for DBS](#), ved Oslo Universitetssykehus og St.Olavs Hospital.

Dokumentasjonsgrunnlag

Metodevurderinger -norske

Metoden er ikke tidligere vurdert i Norge.

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Vi har identifisert en relevant svensk metodevurdering fra 2015 (1).

Oppdatering per 02.09.2019:

Det er funnet flere systematiske oversikter (5-8) og metodevurderinger (HTA) (9;10), inkludert tre NICE-rapporter (11-13) som omhandler fokusert ultralyd til behandling av essensiell tremor.

Metodevarsler					
Vi har identifisert et engelsk metodevarsel fra 2013 (14). Oppdatering per 02.09.2019: Referansen til det engelske metodevarslet er ikke lenger aktiv. Dette metodevarslet (ID2016_007 Magnetisk resonans (MR) veiledet høy-intensitet fokusert ultralyd) ble ferdigstilt i januar 2016 og ble senere behandlet på Bestillerforum RHF møte 14.03.2016. Det ble der avgjort at det var for tidlig å igangsette en metodevurdering på daværende tidspunkt, og at metoden kunne tas opp igjen om et år med oppdatert metodevarsel.					
Kliniske studier					
Ifølge den svenske metodevurderingen forelå det per mars 2015 ingen publiserte data fra studier med en kontrollgruppe. Metodevurderingen hadde inkludert publiserte data fra fem pasientserier, alle var små med 30 eller færre pasienter. I alle studiene ble ExAblate benyttet. Tre studier omfattet pasienter med skjelving (essensiell tremor), en studie omfattet pasienter med nevropatiske smerter og en studie omfattet pasienter med Parkinsons sykdom (2). Oppdatering per 02.09.2019: Det er identifisert noen påbegynte kliniske studier som etter planen skal være ferdig i løpet av dette eller neste år (se under).					
Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontroll	Hovedutfallsmål	Studienavn og nummer*	Tidsperspektiv resultater
Men og kvinner, >22 år, essensiell tremor, n=72	Transkraniel ExAblate	Sham	1) Effekt: treated upper limb CRST subscore 2) Sikkerhet: uønskede hendelser	NCT01827904	2019
Menn og kvinner, 18-75 år, kronisk nevropatisk smerte, n=10	Transkraniel ExAblate	Sham	1) Uønskede hendelser 2) Endring i smerte	NCT03309813	2020
Menn og kvinner, >30 år, Parkinsons sykdom, n=40	ExAblate subthalamotomy	Sham	1) Effekt: endring i MDS-UPDRS 2) Sikkerhet: uønskede hendelser	NCT03454425	2020
Menn og kvinner, >30 år, Parkinsons sykdom, n=10	Transkraniel ExAblate	Sham	1) Sikkerhet: uønskede hendelser 2) Effekt: endring i MDS-UPDRS	NCT02246374	2020
*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov					
Aspekter relevante for metodevurdering					
Klinisk effekt relativt til dagens behandling	☒	Dødelighet: Endring i overlevelse er ikke rapportert. Sykelighet: Symptomer og smerte ble rapportert i pasientseriene, men det er stor usikkerhet knyttet til resultatene (2). Livskvalitet: En pasientserie rapporterte bedret livskvalitet, men det er stor usikkerhet knyttet til resultatene (2).			
Sikkerhet / Bivirkninger relativt til dagens behandling	☒	Den alvorligste rapporterte komplikasjonen var blødning (en pasient), øvrige rapporterte komplikasjoner omfatter forbigående svimmelhet, kvalme og en forbigående nummenhet/prikkende følelse (parestesi) i fingrene. Behandlingen omfatter ikke-ioniserende stråling (MR). Metoden har muligens færre komplikasjoner enn DBS (2).			
Kostnader / Ressursbruk	☒	Vi kjenner ikke til enhetskostnader, men den svenske metodevurderingen oppgir investeringskostnader på 14 millioner SEK for HIFU enheten og 20 til 25 millioner for en MR maskin.			
Kostnadseffektivitet	☒				
Organisatoriske konsekvenser	☒				
Etikk	☒				
Juridiske konsekvenser	☐				
Annet	☒	Kan påvirke aktivitet ved Flerregional behandlingstjeneste for DBS. Det kan være etiske utfordringer knyttet til at metoden muligens gir færre komplikasjoner enn DBS, men at det (foreløpig) foreligger begrenset dokumentasjon av nytte, og at metodene ikke er direkte sammenliknet. Vi kjenner ikke til relevante faglige Nasjonale retningslinjer.			
Hva slags metodevurdering kan være aktuell					
Mini-metodevurdering	☐				
Vurdering på Nasjonalt nivå	☒	Metoden kan påvirke nasjonale behandlingsretningslinjer			

Hurtig metodevurdering	☒	Metoden har en kommersiell produsent og det er begrenset behov for å vurdere metoden opp mot mer enn en komparator
Fullstendig metodevurdering	☐	
Annet	☒	Formidling av eksisterende/pågående metodevurdering kan være aktuelt

Hovedkilder til informasjon

Opprinnelige referanser fra varslert i 2016: 1-4, samt nr 14. Referanse nr 14 er ikke lenger aktiv; kan ikke finnes!

1. Corneliussen O, Björk-Eriksson T, Daxberg E-L, Persson J, Petterson J, Sjögren P, et al. Transcranial Magnetic Resonance Guided Focused Ultrasound Treatment of Essential Tremor, Neuropathic Pain and Parkinson's Disease [Health Technology Assessment]. 2015. 82. Available from: https://alfresco.vgregion.se/alfresco/service/vgr/storage/node/content/workspace/SpacesStore/96614af0-9950-4faf-9892-0fc528b06148/2015_82%20HTA-rapport%20MRqFUS.pdf?a=false&quest=true
2. Norsk legemiddelhandbok. T6.4.1 Essensiell tremor. 2016 29.04.2016. In: Norsk legemiddelhandbok [Internet]. Oslo: Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhandbok. Available from: https://www.legemiddelhandboka.no/T6.4.1/Essensiell_tremor
3. Norsk legemiddelhandbok. T20.1.2 Nevropatiske smerter. 2016 05.01.2016. In: Norsk legemiddelhandbok [Internet]. Oslo: Norsk forening for utgivelse av Norsk legemiddelhandbok. Available from: https://www.legemiddelhandboka.no/T20.1.2/Nevropatiske_smerter
4. Norsk legemiddelhandbok. T6.3.1 Parkinsons sykdom (paralysis agitans) og parkinsonisme. 2016 29.04.2016. In: Norsk legemiddelhandbok [Internet]. Oslo: Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhandbok. Available from: [https://www.legemiddelhandboka.no/T6.3.1/Parkinsons_sykdom_\(paralysis_agitans\)_og_parkinsonisme](https://www.legemiddelhandboka.no/T6.3.1/Parkinsons_sykdom_(paralysis_agitans)_og_parkinsonisme)
5. Ferreira JJ, Mestre TA, Lyons KE, Benito-Leon J, Tan EK, Abbruzzese G, et al. MDS evidence-based review of treatments for essential tremor. Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society 2019;34(7):950-8.
6. Schreglmann SR, Krauss JK, Chang JW, Bhatia KP, Kagi G. Functional lesional neurosurgery for tremor: a systematic review and meta-analysis. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry 2018;89(7):717-26.
7. Elble RJ, Shih L, Cozzens JW. Surgical treatments for essential tremor. Expert review of neurotherapeutics 2018;18(4):303-21.
8. Mohammed N, Patra D, Nanda A. A meta-analysis of outcomes and complications of magnetic resonance-guided focused ultrasound in the treatment of essential tremor. Neurosurgical focus 2018;44(2):E4.
9. Health Quality Ontario. Magnetic Resonance-Guided Focused Ultrasound Neurosurgery for Essential Tremor: A Health Technology Assessment. Ontario health technology assessment series 2018;18(4):1-141.
10. Langford BE, Ridley CJA, Beale RC, Caseby SCL, Marsh WJ, Richard L. Focused Ultrasound Thalamotomy and Other Interventions for Medication-Refractory Essential Tremor: An Indirect Comparison of Short-Term Impact on Health-Related Quality of Life. Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research 2018;21(10):1168-75.
11. National Institute for Health and Care Excellence. Transcranial MRI-guided focused ultrasound thalamotomy for neuropathic pain [Interventional procedures guidance]. UK: National Institute for Health and Care Excellence; 2018. IPG632. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg632>
12. National Institute for Health and Care Excellence. Unilateral MRI-guided focused ultrasound thalamotomy for moderate to severe tremor in Parkinson's disease [Interventional procedures guidance]. UK: National Institute for Health and Care Excellence; 2018. IPG606. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg606/evidence>
13. National Institute for Health and Care Excellence. Unilateral MRI-guided focused ultrasound thalamotomy for treatment-resistant essential tremor [Interventional procedures guidance]. UK: National Institute for Health and Care Excellence; 2018. IPG617. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg617/evidence>
14. The NIHR Horizon Scanning and Intelligence Centre. ExAblate® Neuro MR guided focused ultrasound for Parkinson's disease, essential tremor and neuropathic pain. UK: University of Birmingham; 2013. Available from: <http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/ShowRecord.asp?ID=32013000560>

Første varsel	20.01.2016
Siste oppdatering	02.09.2019

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 metodevarslere. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarslere og hvordan disse brukes, se [Om MedNytt](#).

Oppdatering per 02.09.2019 - oppsummert

- Det foreligger nå FDA-godkjenning og CE-merking.
- Det er funnet flere systematiske oversikter, HTA-rapporter, og NICE-rapporter. Dette tyder på at litteraturlagene er større nå enn før.
- I sine anbefalinger, viser NICE-rapportene til at det foreligger lite effektdata på bruk av fokusert ultralyd til behandling av *nevropatisk smerte* og *Parkinsons sykdom*, og at metoden derfor bør begrenses til bruk i forskningsøyemed.
- Med hensyn på bruk til behandling av *essensiell tremor* virker det derimot å være et litt større evidensgrunnlag, noe som også kan gjenspeiles i våre funn av tilgjengelig litteratur.

På bakgrunn av dette kan det være aktuelt med en hurtig metodevurdering, med fokus på behandling av essensiell tremor. Alternativt kan allerede publiserte systematiske oversikter og/eller HTAer oppsummeres med hensyn på effekt og sikkerhet.

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2016_007

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☐, siden.....(dato)..... NEI ☐

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

Saksnummer 178-19 Oppsummering fra sekretariatet

ID2019_098 Upadacitinib ved moderat til alvorlig revmatoid artritt (RA) (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarsel:

- Omfatter et nytt virkestoff.
- Har ikke MT i Norge, EU eller USA, men er under vurdering hos EMA og FDA.
- Upadacitinib er en JAK 1-hemmer som bla. bremser aktiveringen av intracellulære signalveier. Den tilhører gruppen legemidler til behandling av revmatoid artritt som kalles tsDMARDs (målrettede syntetiske Disease Modifying Anti-reumatid Drugs).
- Upadacitinib administreres peroralt.
- Revmatoid artritt (RA) er en kronisk inflammatorisk sykdom. Mellom 25 000-50 000 personer er rammet i Norge, og om lag en fjerdedel bruker biologiske legemidler.
- Dagen behandling tar sikte på å bedre symptomer og smerter, samt begrense sykdomsaktiviteten.
- Legeforeningen har utarbeidet en nasjonal prosedyre for behandling av revmatoid artritt.
- Det foreligger tre fase III-studier som er estimert avsluttet i hhv 2020, 21 og 22.
- Statens legemiddelverk foreslår en forenklet vurdering.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Faglig innspill: Vi støtter at det utføres metodevurdering av upadacitinib. Det er kjent og veldokumentert effekt av andre JAK-hemmere, og lovende studier gjør at behandlingen er klart relevant og ønsket.

Samlet vurdering /prioritering: Hurtig metodevurdering

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer påvirkes.

Finansieringsdivisjonen: Nytt virkestoff som bør metodevurderes. Finansieringsansvaret er hos RHF fra 1.11.19.

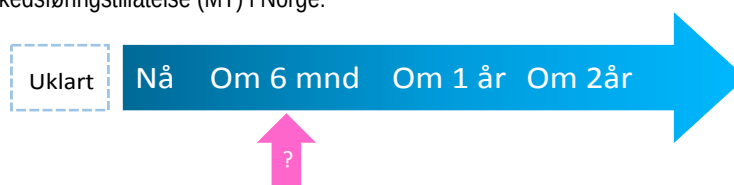


Upadacitinib ved moderat til alvorlig revmatoid artritt (RA)

Type metode: Legemiddel;
Område: Revmatologi
Virkestoffnavn: Upadacitinib
Handelsnavn:
ATC-kode: L04AA
MT søker/innehaver: AbbVie Ltd. (1)
Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



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

Beskrivelse av den nye metoden

Upadacitinib er en JAK 1-hemmer som bla. bremser aktiveringen av intracellulære signalveier. Den tilhører den gruppen legemidler til behandling av revmatoid artritt som kalles tsDMARDs (målrettede syntetiske Disease Modifying Anti-reumatid Drugs). Upadacitinib administreres peroralt. (2)

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Revmatoid artritt (RA) er en kronisk inflammatorisk sykdom som karakteriseres av hevelse, ømhet og stivhet i ledd grunnet inflammasjon i leddkapselen, og etter hvert destruksjon av ledd. I noen tilfeller medfører tilstanden uførhet og tidligere død. RA er en systemisk sykdom som kan ramme hele kroppen, inkl. hjerte, lunger og øyne. Prevalensen i den industrialiserte verden er på mellom 0,5-1%, dvs. at mellom 25 000-50 000 personer er rammet i Norge, og om lag en fjerdedel bruker biologiske legemidler (3). Selv om sykdommen kan ramme i alle aldre, er insidensen høyest mellom 45 og 65 år og sykdommen er to til fire ganger vanligere hos kvinner enn hos menn (4,5).

Dagens behandling

Revmatoid artritt (RA) behandles i dag med sikte på å bedre pasientens symptomer og smerter, samt begrense sykdomsaktiviteten. Førstevalget i medikamentell behandling av RA er sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler, også kalt csDMARDs (konvensjonelle syntetiske disease modifying antirheumatic drugs) som f.eks. metotreksat, leflunomid, sulfasalazin eller hydroksyklorokin enten som monoterapi eller kombinasjon. Metotreksat er førstevalg. Hvis man ikke når behandlingsmålet legges det til enten bDMARDs (biologiske DMARDs) og/eller evt. tsDMARDs (målrettede syntetiske DMARDs). Eksempler på bDMARDs er ulike TNF-hemmere, interleukin-hemmere, T-celle kostimulasjonshemmer eller monoklonale antistoff (rituksimab). Det finnes i dag to tsDMARDs på markedet, baricitinib og tofacitinib, som begge er JAK-hemmere. Prednisolonkurer, NSAIDS og generelle analgetika benyttes også i behandlingen av RA. (6)

Legeforeningen har utarbeidet nasjonal prosedyre for behandling av RA. Behandlingsmålet er vedvarende remisjon eller lav sykdomsaktivitet, og respons og behandlingsopplegget evalueres jevnlig (1-3 måneder) til behandlingsmålet er nådd. (6)

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

Vi har identifisert to norske metodevurderinger om indikasjonen, men med et annet virkestoff/andre virkestoffer (https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/X/Xeljanz_revmatoid%20artritt_2017.pdf og https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/O/Olumiant_revmatoid%20artritt_2017.pdf)

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

- Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (7,8)

Metodevarsler

- Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel (1)

Klinisk forskning

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

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter med RA som har brukt metotreksat i minst tre mnd. med inadekvat respons (N=1629)	Upadacitinib peroralt en gang daglig i 26 uker, deretter i opptil 5 år. Subkutan placeboinjeksjon hver annen uke i 26 uker	Adalimumab hver annen uke i 26 uker. Placebo peroralt daglig i 26 uker, deretter upadacitinib daglig i opptil 5 år	Andel pasienter som oppnår 20% bedring etter American College of Rheumatology (ACR20) kriterier.	NCT02629159 Fase III	Estimert ferdig 2020
Voksne pasienter med RA som har brukt csDMARD og bDMARD siste 3 mnd med inadekvat respons eller intoleranse (N=499)	Upadacitinib i to ulike doseringer i 240 uker.	Placebo i 12 uker, deretter bytte til upadacitinib i to ulike doseringer i 228 uker.	Andel pasienter som oppnår 20% bedring etter American College of Rheumatology (ACR20) kriterier.	NCT02706847 Fase III	Estimert ferdig 2021. Foreløpig: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29908670?dopt=Abstract
Voksne pasienter med RA som har brukt kun metotreksat som csDMARD siste 3 mnd (N=648)	Upadacitinib i to ulike doseringer i 240 uker.	Metotreksat i 14 uker, deretter bytte til upadacitinib i to ulike doseringer i 226 uker.	Andel pasienter som oppnår 20% bedring etter American College of Rheumatology (ACR20) kriterier.	NCT02706951 Fase III	Estimert ferdig 2022. Foreløpig: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31130260?dopt=Abstract

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	☒	Legemiddelverket foreslår forenklet vurdering.
Fullstendig metodevurdering	☐	

Hovedkilder til informasjon

1. Upadacitinib. (28. mai 2019). Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 14. juni 2019, fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/upadacitinib/>
2. Farnatid. Janus-kinasehemmere – aktuell behandling ved revmatoid artritt? <https://www.farnatid.no/artikler/janus-kinasehemmere-aktuell-behandling-ved-revmatoid-artritt>
3. Haugeberg G, Rebnord EW, Diamantopoulos A, Gjelberg H, Rødevand E, Sokka T. Revmatoid artritt i Norge – demografi, sykdomskarakteristika og behandling. En sammenligning med andre europeiske land og USA. Norsk Epidemiologi. 2012;22(2):127-34.
4. Helsebiblioteket. Pasientinformasjon - Leddgikt - revmatoid artritt 2015. <http://www.helsebiblioteket.no/pasientinformasjon/muskel-og-skjelett/reumatoid-artritt-leddgikt>
5. Revmatoid artitt. Legemiddelhandboka. [https://www.legemiddelhandboka.no/T17.1.1/Revmatoid_artritt_\(RA\)](https://www.legemiddelhandboka.no/T17.1.1/Revmatoid_artritt_(RA))
6. Legeforeningen. Nasjonal prosedyre for diagnostikk, behandling og oppfølging av revmatoid artritt i Norge. 2017. <https://legeforeningen.no/PageFiles/229641/Revmatoid%20artritt%202017.pdf>
7. Song GG, et al. (2019). [Comparative efficacy and safety of 15 and 30 mg upadacitinib administered to patients with active rheumatoid arthritis: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trial.](#)
Z Rheumatol doi: 10.1007/s00393-019-0601-3.
8. Upadacitinib for treating moderate to severe rheumatoid arthritis [ID1400]. (2019). (Proposed [GID-TA10389]). London: National Institute for Health and Care Excellence. Hentet 14. juni 2019, fra <https://www.nice.org.uk/guidance/proposed/gid-ta10389/documents>

Dato for første publisering	20.09.2019
Siste oppdatering	20.09.2019

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019_098

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjeseekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

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 1.11.2019 NEI ☐

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

Nytt virkestoff som bør metodevurderes

Saksnummer 179-19 Oppsummering fra sekretariatet

ID2019_099_Apremilast (Otezla) til behandling av sår i munnhulen ved Behçets syndrom (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarsel:

- Metoden gjelder en indikasjonsutvidelse. Virkestoffet er tidligere vurdert til behandling av psoriasis og psoriasisartritt ([ID2015_002](#)). Beslutningsforum besluttet 25.4.16 at apremilast ikke innføres til de to tilstandene.
- Er godkjent i USA, men har foreløpig ikke MT i Norge eller EU. Er under vurdering hos EMA.
- Apremilast er en peroral, småmolekylær fosfodiesterase 4 (PDE4)-hemmer.
- Behçets sykdom er en kronisk betennelsessykdom som kan ramme mange organer. Tilstanden er sjelden i Norge, færre enn 5 per 100.000. Debuterer i ung voksen alder (20-40 år).
- Det finnes ingen helbredende behandling.
- Det foreligger en fase III-studie som er forventet ferdig i mars 2021.
- Legemiddelverket foreslår kostnad-nytte analyse

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Faglig innspill: Vi støtter en slik metodevurdering. Hos en del pasienter er orale sår en invalidiserende manifestasjon, og det finnes få behandlingsalternativer utenom lokalbehandling.

Samlet vurdering / prioritering: Hurtig metodevurdering.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Påvirker ingen nasjonale retningslinjer.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret ligger hos RHF fra 1.4.2015. Ny indikasjon mot en sjelden tilstand, bør metodevurderes.

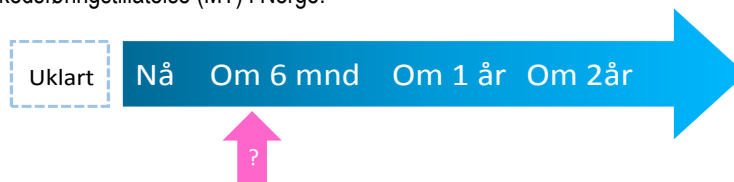


Apremilast (Otezla) til behandling av sår i munnhulen ved Behçets syndrom

Type metode: Legemiddel
Område: hud, immunologi
Virkestoffnavn: apremilast
Handelsnavn: Otezla
ATC-kode: L04A A32
MT søker/innehaver: Celgene
Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



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

Beskrivelse av den nye metoden

Apremilast er en peroral, småmolekylær fosfodiesterase 4 (PDE4)-hemmer, som virker intracellulært ved å modulere et nettverk av proinflammatoriske og antiinflammatoriske mediatorer. Apremilast har allerede markedsføringstillatelse i Norge og EU for behandling av psoriasis og psoriasisartritt hos voksne (2).

Den aktuelle indikasjonutvidelsen gjelder behandling av sår i munnhulen ved Bechets syndrom. Bakgrunnen for å undersøke apremilast ved Bechets sykdom er at legemidlet antas å modulere flere inflammatoriske prosesser.

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Behçets sykdom er en kronisk betennelsessykdom som kan ramme mange organer. Mest fremtredende er smertefulle sår i munnhulen, ved kjønnsorganene og på huden. Sykdommen debuterer typisk i ung voksen alder (20-40 år). Begge kjønn rammes i lik grad, men menn synes å ha et mer alvorlig sykdomsforløp. Tilstanden er sjelden i Norge, færre enn 5 per 100.000 (3).

Dagens behandling

Det finnes ingen helbredende behandling. Ingen enkeltpreparat har vist seg effektive. Kortikosteroider er hovedbehandlingen ved alle former av Behçets sykdom. Selv om steroidene har effekt på akutte utbrudd, finnes det ikke bevis for at de forhindrer den langsiktige forverringen av sykdommen. En lang rekke andre immunhemmende middel kan også forsøkes dersom steroidbehandlingen ikke fører frem (3).

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

Vi har identifisert to norske metodevurderinger om virkestoffet, men med andre indikasjoner (4,5)

Metodevurdering eller systematiske oversikter –internasjonale

Ingen relevante systematiske oversikter eller metodevurderinger identifisert

Metodevarsler

Det foreligger minst et relevant internasjonal metodevarsler (6,7)

Klinisk forskning

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. Statens legemiddelverk har ansvar for innholdet i metodevarsler om legemidler som fremstiller et overordnet bilde av det kommende legemidlet på et tidlig tidspunkt. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. For mer informasjon om metodevarsler, se [Om MedNytt](#).

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

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter med Behets sykdom og minst 2 orale sår ved randomisering N=208	Apremilast 30 mg x 2 daglig	Placebo	Orale sår (Area under the curve (AUC) for the number of oral ulcers from baseline through Week 12)	NCT02307513 Fase 3	Estimert ferdig mars 2021

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

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

Hovedkilder til informasjon

1. Pressemelding fra Celgene; <https://ir.celgene.com/press-releases/press-release-details/2019/FDA-Approves-OTZLA-apremilast-for-the-Treatment-of-Oral-Ulcers-Associated-with-Begets-Disease/default.aspx>
2. Statens legemiddelverk; preparatomtale; https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/otezla-epar-product-information_no.pdf
3. Norsk Elektronisk Legehåndbok; <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/hud/tilstander-og-sykdommer/systemiske-sykdommer/behets-sykdom/>
4. Statens Legemiddelverk metodevurdering ved psoriasis
https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/O/Otezla_psoriasis_2016.pdf
5. Statens Legemiddelverk metodevurdering ved psoriasisartritt
https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/O/Otezla_psoriasisartritt_2016.pdf
6. <https://www.sps.nhs.uk/medicines/apremilast/> Apremilast. (22. juli 2019). Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 1. august 2019
7. [Apremilast for oral ulcers in active Behçet's disease](#). (2018). (Evidence Briefing). Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory

Dato for første publisering 20.09.2019
Siste oppdatering 20.09.2019

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019_099

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjeseekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.4.2015 NEI ☐

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

Ny indikasjon mot en sjelden tilstand, bør metodevurderes

Saksnummer 180-19 Oppsummering fra sekretariatet

ID2019_100 Venetoklaks (Venclyxto) i kombinasjon med obinituzumab til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Metoden gjelder en indikasjonsutvidelse.
- Foreløpig ikke MT i Norge eller EU. Forventes søkt til EMA ila. 2019. FDA har godkjent metoden.
- Venetoklaks virker ved å hemme proteinet B-celle-lymfom (BCL)-2. Obinituzumab er et monoklonalt anti CD20-antistoff som binder seg til godartede og ondartede pre-B og modne B-lymfocytter.
- Kombinasjonsbehandlingen er forventet å virke synergistisk ved behandling av KLL.
- Ca. 250-300 nye tilfeller av KLL i Norge hvert år. 5 års totaloverlevelse i Norge er 85%.
- Opp mot 1/3 av KLL pasienter vil aldri ha behov for behandling. Flere behandlinger kan være aktuelle i førstelinje, avhengig av alder, allmenntilstand og mutasjonsstatus.
- Identifisert en fase III studie. Primært datakutt publisert august 2018.
- Legemiddelverket anbefaler kostnad-nytte analyse.

Innspill fra firma:

- Abbvie støtter Legemiddelverket i at det kan gjennomføres en hurtig metodevurdering
- Valg av primærbehandling avgjøres i dag i første rekke basert på den prognostiske markøren del (17p)/TP53 mutasjon, fordi pasienter med en defekt TP53-signalvei har vesentlig dårligere prognose samt dårlig respons på kjemoimmunterapi og utvikling av resistente kloner.
- Dette gir en oppdeling som bør legges til grunn for metodevurderingen:
- Pasienter med defekt TP53-signalvei får i dag signalveishemmer, og primært ibrutinib, som utøver sin virkning uavhengig av TP53 funksjonsstatus.
- Pasienter med intakt TP53 status vil basert på alder, funksjonsstatus og komorbiditeter behandles med kjemoimmunterapi (FCR, BR eller klorambucil+CD20 antistoff).
- Derfor forslag om å lage to bestillinger:
 - o - **Pasienter med del(17p)/TP53 mutasjon ved primærbehandling.** Disse pasientene skiller seg fra de øvrige pasientene i prognose/effekt og har i dag tilgang til målrettet behandling med signalveishemmeren ibrutinib. For denne pasientgruppen er ibrutinib en naturlig komparator til venetoklaks i en metodevurdering.
 - o - **Øvrige pasienter uten del(17p)/TP53 mutasjon ved diagnosetidspunkt.** Disse pasientene behandles med kjemoimmunterapi basert på alder og allmenntilstand (FCR, BR eller klorambucil+CD20 antistoff). Her kan Nye Metoder med fordel vurdere om man kan akseptere én analyse for hele denne gruppen eller om det bør gjennomføres separate analyser for alle behandlingsalternativene (subgruppene).
- Gruppen **med del(17p)/TP53 mutasjon** kan vurderes for et hurtigere løp.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

NYE METODER

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Faglig innspill 1: Begrenset indikasjon til kun tidligere ubehandlede pasienter er ulogisk. Mange pasienter har brukt ibrutinib og noen vil få tilbakefall/progresjon. Vi som har vurdert venetoklaks som ny metode har sagt følgende: Som monoterapi til behandling av (KLL) med 17p-delesjon eller TP53-mutasjon hos voksne, der behandling med hemmer av B-cellereseptor-signalvei er ansett som uegnet eller har sviktet. Dagens behandlingsalternativ er Alemtuzumab etterfulgt av allogen stamcelletransplantasjon dersom mulig. Begge behandlingsmodaliteter har uttalt toksisitet og kan kun brukes til en liten del av pasientene. Alemtuzumab er ikke registrert med indikasjon KLL i Norge. Venetoklaks er en ny behandlingsmodalitet.

Faglig innspill 2: Aktuell kombinasjonsbehandling er ikke indisert som førstelinjebehandling av KLL med delesjon 17p eller p53-mutasjon. Per i dag gis ibrutinib som monoterapi i førstelinje og venetoklaks kommer evt. inn som andrelinjebehandling (evt. før stamcelletransplantasjon).

Samlet vurdering/prioritering: Ikke ønskelig med kombinasjonsbehandling i førstelinje til denne undergruppen av pasienter med KLL.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen vedlagt):

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

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 15.07.2016. Ny indikasjon, men ingen endring i finansieringsansvar.

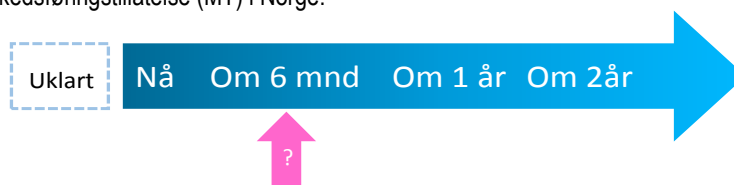


Venetoklaks i kombinasjon med obinituzumab til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL)

Type metode: Legemiddel
Område: Blod; Kreft;
Virkestoffnavn: Venetoklaks
Handelsnavn: Venclyxto
ATC-kode: L01XX52
MT søker/innehaver: AbbVie Ltd.
Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men forventes søkt hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) i 2019. US Food and Drug Administration (FDA) har godkjent metoden (1).

Beskrivelse av den nye metoden

Venetoklaks er en potent, selektiv hemmer av B-celle-lymfom (BCL)-2, et antiapoptotisk protein. Overekspresjon av BCL-2 er vist i KLL-celler hvor det medierer tumorcelleoverlevelse og er forbundet med kjemoterapieresistens (2).

Obinituzumab er et monoklonalt anti CD20-antistoff som binder spesifikt CD20-transmembran-antigenet på overflaten av godartede og ondartede pre-B og modne B-lymfocytter (3).

Kombinasjonsbehandling med venetoklaks og obinituzumab er forventet å virke synergistisk ved behandling av KLL, dosert 400 mg venetoklaks (peroralt) daglig etter opptitrering i 12 sykluser, kombinert med obinituzumab 1000 mg IV i 6 sykluser.

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) er den hyppigste formen for leukemi i den vestlige verden og utgjør nær halvparten av alle tilfeller av leukemi hos pasienter over 65 år. Det er 250-300 nye tilfeller av KLL i Norge hvert år. KLL er en saktevoksende malign blodsykdom. Median alder ved diagnostidspunktet er ca. 72 år og sykdommen ses hyppigere hos menn enn kvinner (ratio 1,5). KLL utvikler seg fra en monoklonal B-lymfocytose som ofte er påvisbar mange år før sykdommen manifesterer seg. 5 års totaloverlevelse (OS) i Norge er 85%, men overlevelse avhenger av hvilket stadium sykdommen befinner seg på ved diagnostidspunkt (Binet stadium) (4).

Dagens behandling

Opp mot 1/3 av KLL pasientene vil aldri ha behov for behandling. Førstelinjebehandling startes først når det oppstår behandlingsindikasjon i henhold til kriterier satt av National cancer institute (NCI) og International workshop on chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL). Flere behandlinger kan være aktuelle i første linje, avhengig av alder, allmenntilstand og del(17p) mutasjonsstatus.

Eldre (>65-70 år) pasienter og pasienter med betydelig komorbiditet bør behandles med kjemoimmunterapi som førstelinjebehandling når behandlingsmålet er lengst mulig behandlingsfritt intervall. For pasienter med god funksjonsstatus er BR (bendamustine og rituximab) det mest nærliggende alternativet. For de øvrige pasientene er klorambucil kombinert med anti-CD20 antistoff aktuelt (4).

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

Vi har identifisert to norske metodevurderinger om virkestoffet venetoklaks (se Nye metoder ID2016_073 og ID2018_017)

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Det er registrert minst en pågående relevant internasjonal metodevurdering (5)

Metodevarsler

Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel (1)

Klinisk forskning

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

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Tidligere ubehandlede voksne pasienter med KLL og koeksisterende medisinske tilstander N= 445	Venetoklax 400 mg oralt (etter opptitrering) i 12 sykluser Kombinert med Obinutuzumab 1000 mg IV i 6 sykluser	Klorambucil 0,5 mg/kg oralt i 12 sykluser Kombinert med Obinutuzumab 1000 mg IV i 6 sykluser	PFS	NCT02242942 Åpen fase III RCT	Primært datakutt August 2018

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

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

Hovedkilder til informasjon

- 1: Venetoclax: Venclexta · Chronic lymphocytic leukaemia (CLL) - first-line in combination with obinutuzumab in untreated patients with coexisting medical conditions. (2. juli 2019). Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 2. august 2019, fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/venetoclax/>
- 2: EMA. Preparatomtale for Venclyxto. Hentet fra https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/venclyxto-epar-product-information_no.pdf
- 3: EMA. Preparatomtale for Gazyvaro. Hentet fra https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gazyvaro-epar-product-information_no.pdf
- 4: [Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer](#). (2018). (Nasjonale faglige retningslinjer IS-2746). Oslo: Helsedirektoratet.
- 5: Venetoclax with obinutuzumab for untreated chronic lymphocytic leukaemia [ID1402]. (2019). (In development [GID-TA10328]). London: National Institute for Health and Care Excellence. Hentet 02. august 2019, fra <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10328/documents>

Dato for første publisering 20.09.2019
Siste oppdatering 20.09.2019

Fornebu, 5. november 2019

Innspill til foreslått metode - «Venetoklaks (Venclyxto) – Indikasjon V ID2019_100»

Vi viser til metodevarsel «Venetoklaks i kombinasjon med obinutuzumab til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL)» publisert på <https://nyemetoder.no> under sak «Venetoklaks (Venclyxto) – Indikasjon V ID2019_100».

AbbVie er enig i Legemiddelverkets forslag i metodevarselet der det foreslås å bestille en hurtig metodevurdering.

I metodevarselet fremkommer det tydelig i avsnittet «Dagens behandling» at «*Flere behandlinger kan være aktuelle i første linje, avhengig av alder, allmenntilstand og del(17p) mutasjonsstatus.*» Valg av primærbehandling for KLL avgjøres i dag i første rekke basert på den prognostiske markøren del(17p)/TP53 mutasjon, fordi pasienter med en defekt TP53-signalvei har vesentlig dårligere prognose samt dårlig respons på kjemoimmunterapi og utvikling av resistente kloner. Dette gir en oppdeling som bør legges til grunn for metodevurderingen:

- Pasienter med defekt TP53-signalvei får i dag signalveishemmer, og primært ibrutinib, som utøver sin virkning uavhengig av TP53 funksjonsstatus.
- Pasienter med intakt TP53 status vil basert på alder, funksjonsstatus og komorbiditeter behandles med kjemoimmunterapi (FCR, BR eller klorambucil+CD20 antistoff).

På bakgrunn av dette foreslår AbbVie at man deler evalueringen av ny metode (venetoklaks) i to grupper og lager to ulike bestillinger. De to bestillingene vi anser som hensiktsmessige er:

- Pasienter med del(17p)/TP53 mutasjon ved primærbehandling. Disse pasientene skiller seg fra de øvrige pasientene i prognose/effekt og har i dag tilgang til målrettet behandling med signalveishemmeren ibrutinib. For denne pasientgruppen er ibrutinib en naturlig komparator til venetoklaks i en metodevurdering.
- Øvrige pasienter uten del(17p)/TP53 mutasjon ved diagnosetidspunkt. Disse pasientene behandles med kjemoimmunterapi basert på alder og allmenntilstand (FCR, BR eller klorambucil+CD20 antistoff). Her kan Nye Metoder med fordel vurdere om man kan akseptere én analyse for hele denne gruppen eller om det bør gjennomføres separate analyser for alle behandlingalternativene (subgruppene).

Det er flere gevinster ved å dele bestillingen i to. Man vil få tydelige separate analyser, og potensielt mindre ressursbruk for saksbehandlere og beslutningstakere. Gruppen pasienter med del(17p)/TP53

mutasjon kan vurderes for et hurtigere løp¹. I tilfeller der LIS ønsker anbud bør raskere løp for metodevurdering vurderes, og man bør i beslutningen ta hensyn til likebehandling og legge til rette for at en eventuell konkurranse gjennomføres på like grunnlag. Inndelingen vil også kunne forhindre uintenderte effekter som følge av krav om analyser i små pasientgrupper.

En vurdering av hva som vil være hensiktsmessig dokumentasjon, og hva som vil være tilstrekkelig dekkende analyser allerede ved bestilling vil også bidra til potensielt raskere tilgang og mindre ressursbruk for Nye Metoder.

Med vennlig hilsen
for AbbVie AS

Fredrik Holmboe

E-mail: fredrik.holmboe@abbvie.com

Tel.: +47 67 81 80 00

Mob.: +47 40 20 34 48

¹ <https://legemiddelverket.no/nyheter/legemiddelverket-effektiviserer-metodevurderinger>

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019_100

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for maligne blodsykdommer

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn: Bente Bryhn

E-post:

Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 15.7.2016 NEI ☐

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

Ny indikasjon, ingen endring finansieringsansvar

Saksnummer 181-19 Oppsummering fra sekretariatet

ID2019_101 Ozanimod til behandling av relapserende remitterende multippel sklerose (RRMS) (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Nytt virkestoff.
- Har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos EMA og FDA.
- En selektiv sfingosin 1-fosfat (S1P) 1 reseptor-modulator.
- Kjent virkningsmekanisme. Ny bivirkningsprofil
- Antas at vil brukes til behandling av pasienter med RRMS.
- Administreres peroralt
- De antatt viktigste studiene for vurderingen av metoden er to fase III-studier som ble fullførte i 2016 respektive 2017.
- Legemiddelverket foreslår en forenklet vurdering

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen vedlagt):

Retningslinjesekretariatet:

-Kan påvirke Nasjonal faglig retningslinje for diagnostikk, attack- og sykdomsmodulerende behandling av multippel sklerose.

-Ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: RHF-ene har finansieringsansvaret fra 1.11.2019.

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019_101

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Nasjonal faglig retningslinje for diagnostikk, attack- og sykdomsmodulerende behandling av multippel sklerose

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn: Børge Myrlund Larsen
E-post: borge.larsen@helsedir.no
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.11.2019 NEI ☐

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

Nytt virkestoff

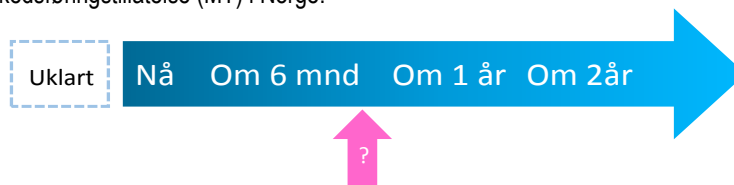


Ozanimod til behandling av relapserende remitterende multippel sklerose (RRMS)

Type metode: Legemiddel
Område: Nevrologi
Virkestoffnavn: Ozanimod
Handelsnavn:
ATC-kode: L04AA
MT-søker/-innehaver: Celgene (1)
Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



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

Beskrivelse av den nye metoden

Ozanimod er en selektiv sfinosin 1-fosfat (S1P) 1 reseptor-modulator. Modulering av S1P-reseptorer kan redusere inflammatorisk celleinfiltrasjon i sentralnervesystemet, og føre til redusert sykdomsaktivitet hos pasienter med multippel sklerose (MS). Det antas at ozanimod vil brukes til behandling av pasienter med relapserende remitterende multippel sklerose (RRMS). Ozanimod administreres peroralt (2).

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Multippel sklerose (MS) er en kronisk, immunmediert nevrologisk sykdom som kjennetegnes av demyelinisering og aksonal degenerasjon i sentralnervesystemet. Sykdommen viser seg ved en rekke ulike nevrologiske symptomer og funn som varierer over tid. Gjennomsnittlig debutalder er 30 år og sykdommen sees hyppigere hos kvinner enn hos menn. 80 til 85 % har primært et remitterende forløp (RRMS), det vil si perioder med relativt akutte forverringer, angrep, som blir fulgt av delvis eller full tilbakegang av symptomene i løpet av 4 til 8 uker. Hos ca. 30 % av disse har sykdommen et relativt godartet forløp. Gunstige prognostiske faktorer er sensoriske debutsymptomer og lange intervaller mellom akutte forverringer. Omtrent halvparten vil imidlertid etter gjennomsnittlig 10 til 15 år utvikle et sekundært, kronisk progressivt forløp (SPMS). Ca. 15–20 % av pasientene har primær, kronisk progressiv sykdom (PPMS) hvor symptomene helt fra begynnelsen av gradvis øker i antall og intensitet. Fremadskridende (progredierende) spastisk paraparese er det vanligste symptomet i denne gruppen. Kliniske symptomer og tegn forekommer avhengig av hvilke områder i sentralnervesystemet som er affisert, f.eks. synsrelaterte (optikusnevritt og diplopi), muskel og bevegelsesrelaterte (pareser i en eller flere ekstremiteter, spastisitet, parestesier, ataksi), svimmelhet (vertigo), blærefunksjonsforstyrrelser, nevrogen smerte, depresjon, kognitiv svikt, tretthet og utmattelse (fatigue) (3). Det anslås at om lag 13 000 pasienter lever med MS i Norge i dag (4).

Dagens behandling

Det foreligger en nasjonal faglig retningslinje med diagnostikk, behandling og oppfølging av MS, oppdatert i 2017 (5). Ifølge retningslinjene bør pasienter med RRMS som nylig har hatt angrep eller fått påvist sykdomsaktivitet ved MR-undersøkelse uten forsinkelse tilbys sykdomsmodulerende behandling. Retningslinjene angir videre at valg av sykdomsmodulerende behandling bør tas i samråd med pasienten, basert på forventet nytte og risiko, administrasjonsmåte, samt forhold som grad av sykdomsaktivitet (aktiv eller høyaktiv sykdom) (5).

Det foreligger en anbudsordning for innkjøp av sykdomsmodulerende legemidler til behandling av MS. I anbefalingene fra anbudet er aktuelle legemidler gruppert og rangert etter behandlingskostnader. Innenfor hver sammenligningsgruppe i anbefalingene skal i utgangspunktet førstevalget benyttes ved oppstart og endring av behandling (6).

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. Statens legemiddelverk har ansvar for innholdet i metodevarslings om legemidler som fremstiller et overordnet bilde av det kommende legemidlet på et tidlig tidspunkt. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarslings. For mer informasjon om metodevarslings, se [Om MedNytt](#).

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

Det foreligger flere hurtige metodevurderinger av legemidler til behandling av RRMS (se Nye metoder [ID2014_007](#), [ID2015_045](#), [ID2013_003](#), [ID2014_012](#), [ID2017_006](#), [ID2015_059](#), [ID2014_023](#), [ID2013_001](#)).

Det foreligger én ferdigstilt fullstendig metodevurdering av legemidler til bruk ved MS (se Nye metoder [ID2014_032](#)), samt én pågående fullstendig metodevurdering av legemidler til behandling av RRMS (se Nye metoder [ID2018_004](#)).

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Det er identifisert én relevant pågående internasjonal metodevurdering (7).

Metodevarsler

Det er identifisert flere relevante internasjonale metodevurderinger (2), (8).

Klinisk forskning

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

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter (18–55 år) med MS (eks. PPMS), med EDSS ¹ -skår 0–5.0 (n=1320).	To grupper: -Ozanimod 0,5 mg administrert peroralt daglig i 24 mnd -Ozanimod 1 mg administrert peroralt daglig i 24 mnd. Begge gruppene fikk ukentlige placeboinjeksjoner administrert intramuskulært.	Interferon β-1a injisert intramuskulært ukentlig i 24 mnd + placebokapsler administrert peroralt daglig.	Primært utfallsmål: Årlig attackrate etter 24 mnd. Sekundært utfallsmål: Tid til vedvarende sykdoms-progresjon	RPC01-201-PartB, NCT02047734 , Fase III-studie	Fullført april 2017.
Voksne pasienter (18–55 år) med MS (eks. PPMS), med EDSS ¹ -skår 0–5.0 (n=1346).	To grupper: -Ozanimod 0,5 mg administrert peroralt daglig. -Ozanimod 1 mg administrert peroralt daglig. Begge gruppene fikk ukentlige placeboinjeksjoner administrert intramuskulært.	Interferon β-1a injisert intramuskulært ukentlig i + placebokapsler administrert peroralt daglig.	Primært utfallsmål: Årlig attackrate etter 12–30 mnd.	RPC01-301, NCT02294058 , Fase III-studie.	Fullført desember 2016.

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

¹EDSS: Expanded Disability Status Score. Et mål på grad av uførhet ved MS.

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	☒	Legemiddelverket foreslår forenklet vurdering
Fullstendig metodevurdering	☐	

Hovedkilder til informasjon

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. Statens legemiddelverk har ansvar for innholdet i metodevarsler om legemidler som fremstiller et overordnet bilde av det kommende legemidlet på et tidlig tidspunkt. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. For mer informasjon om metodevarsler, se [Om MedNytt](#).

- (1) <https://www.sps.nhs.uk/medicines/ozanimod/>
- (2) <http://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/migrated/Ozanimod-Sept16.pdf>
- (3) <https://www.legemiddelhandboka.no/legacy/chapter/T6.5.1>
- (4) <https://www.kvalitetsregistre.no/registers/norsk-ms-register-og-biobank>
- (5) <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/multippel-sklerose#!>
- (6) https://sykehusinnkjop.no/Documents/Legemidler/Avtaler%20og%20anbefalinger/2019/2019_01_18%20Offentlige%20anbefalinger%201905%20MS.pdf
- (7) <https://www.nice.org.uk/guidance/proposed/gid-ta10299>
- (8) <https://amgros.dk/media/2365/ozanimod-multiple-sclerosis.pdf>

Dato for første publisering	20.09.2019
Siste oppdatering	20.09.2019

Saksnummer 182-19 Oppsummering fra sekretariatet

ID2019_102 Imlifidase til desensitiserende behandling av høysensitive, voksne nyretransplantasjonspasienter med positiv kryssmatch mot en tilgjengelig, avdød donor (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Metoden omfatter et nytt virkestoff.
- Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller USA. Forventes søkt hos EMA og FDA ila. 2019. Tilkjent orphan drug designation.
- Imlifidase er et immunoglobulin G-degraderende enzym utviklet som forberedende behandling som skal forhindre avstøtning av transplantert nyre.
- Aktuell for pasienter hvor det er svært usikkert om de kan motta et kompatibelt nyretransplant ettersom pasientene har en bred anti-HLA antistoff profil. Pasientene har ingen levende kompatibel donor.
- Administreres som infusjon.
- I 2014 ble det utført 270 transplantasjoner samtidig startet 453 pasienter dialyse i 2014.
- Identifisert en fase II studie. Forventet å publisere resultater juli 2018, men kan ikke finne noen publiserte data.
- Legemiddelverket foreslår å avvente bestilling.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Faglig innspill: Dette er høyspesialisert behandling som utelukkende vil bli brukt i spesielle situasjoner ved transplantasjon. Kompetansen ligger ved transplantasjonsenheten ved OUS, Rikshospitalet.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer påvirkes. Det er behov for legemidler som kan bidra til at mottakere på venteliste for nyre får et utvidet tilbud og nye muligheter for at en nyretransplantasjon skal bli vellykket.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 01.11.2019. Definert som orphan drug, gis intravenøst. Andre legemidler som brukes i forbindelse med transplantasjoner overføres til RHF-finansiering 1.9.2020

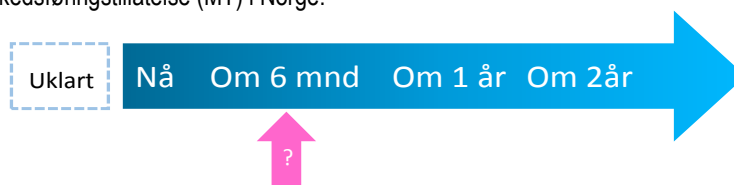


Imlifidase til desensitiserende behandling av høysensitive, voksne nyretransplantasjonspasienter med positiv kryssmatch mot en tilgjengelig, avdød donor

Type metode: Legemiddel
Område: Kirurgi; Nyrer og urinveier
Virkestoffnavn: Imlifidase
Handelsnavn: -
ATC-kode: L04AA41
MT søker/innehaver: Hansa Biopharma AB (1)
Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Metoden omfatter et nytt virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men den forventes søkt hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) og US Food and Drug Administration (FDA) i 2019. Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (1, 2).

Beskrivelse av den nye metoden

Imlifidase er et IgG (immunoglobulin G) -degraderende enzym utviklet for forbehandling (desensivering) ved nyretransplantasjon. Populasjonen som det kan være aktuelt å behandle med imlifidase er høyt sensitive pasienter som venter på å motta nyretransplantasjon, men hvor det er svært usikkert at de kan motta et kompatibelt nyretransplant ettersom pasientene har en bred anti-HLA (humant leukocyt antigen) antistoff profil. Pasientene har ingen levende kompatibel donor. Pasienter med antistoffer mot potensiell donor identifiseres ved positiv kryssmatch test. Målet ved behandling med imlifidase er negativ kryssmatch test og å forhindre avstøtning av transplantert nyre. Imlifidase administreres IV som en enkelt dose 24 timer før transplantasjon (3, 4, 5).

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

I Norge utføres alle nyretransplantasjon ved OUS Rikshospitalet. I 2014 ble det utført 270 transplantasjoner, ved 202 av disse var donor avdød (DD). Median ventetid på transplantasjon for disse 202 pasientene var 13 mnd. Gjennomsnittsalderen for første DD-transplantasjon var 57 år (spredning 9-80 år). Samtidig startet 453 pasienter dialyse i 2014. Ved utgangen av 2014 sto 285 pasienter på venteliste for en DD-nyretransplantasjon (6).

Dagens behandling

Generelt er nyretransplantasjon det beste tilbudet for behandling av terminal nyresvikt. Transplantasjon er ansett å bedre livskvalitet og levetid (i de fleste tilfeller) fremfor dialyse. Det er imidlertid ikke alle pasienter som har nytte av transplantasjon; hver enkelt pasient må vurderes individuelt og gevinsten må balanseres opp mot risikoen. Det er særlig høy alder og fysisk eller alvorlig psykisk komorbiditet som kan gjøre transplantasjon kontraindisert. Det største problemet knyttet til transplantasjon er mangel på nyrer og dermed økende ventelister på nyre fra avdød person (7). Forbehandling ved DD består av immunsupprimerende behandling (prednisolon + mykofenolsyre + Octagam (humane immunoglobuliner, Ivlg)), og eventuelt plasmaferese ved dårlig Ivlg effekt (8).

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

- Ingen relevante identifisert

Metodevurdering eller systematiske oversikter –internasjonale

- Ingen relevante identifisert

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. Statens legemiddelverk har ansvar for innholdet i metodevarslings om legemidler som fremstiller et overordnet bilde av det kommende legemidlet på et tidlig tidspunkt. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarslings. For mer informasjon om metodevarslings, se [Om MedNytt](#).

Metodevarsler

Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel (2, 4)

Klinisk forskning

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

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter på venteliste for nyre-transplantasjon som tidligere har fått desensitiserende behandling uten ønsket effekt, eller hvor slik behandling sannsynligvis ikke vil være effektiv. Positiv kryssmatch test mot donor. (N=19)	Imlifidase	Ingen	Negativ kryssmatch test 24 timer etter administrasjon	NCT02790437 (HighDes) Åpen fase II	Juli 2018

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	☒	Legemiddelverket foreslår å avvente bestilling
Fullstendig metodevurdering	☐	

Hovedkilder til informasjon

- 1: Pressemelding hentet fra <https://hansamedical.com/en/pipeline/project-overview>
- 2: [Imlifidase](#). (08. august 2019). Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 13. august 2019, fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/imlifidase/>
- 3: [Imlifidase for kidney transplantation in highly sensitised patients with chronic kidney disease](#). (2019). (Health Technology Briefing). Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory.
- 4: [Orientering om nyt legemiddel: Imlifidase](#). (10. juli 2019). (Horizon Scanning). København: Amgros.
- 5: <https://hansamedical.com/en/pipeline/imlifidase-ides/about-ides>
- 6: <https://oslo-universitetssykehus.no/Documents/Annual%20report%20Norwegian%20Renal%20Registry%202014.pdf>
- 7: <https://oslo-universitetssykehus.no/fag-og-forskning/nasjonale-og-regionale-tjenester/nasjonal-behandlingstjeneste-for-organtransplantasjon#nyretransplantasjon>
- 8: <https://oslo-universitetssykehus.no/Documents/Protokoll%20for%20nyre%20pancreas%20og%20oye%20transplant%202015.pdf>

Dato for første publisering 20.09.2019
Siste oppdatering 20.09.2019

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019_102

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:

Det er behov for legemidler som kan bidra til at mottakere på venteliste for nyre får et utvidet tilbud og nye muligheter for at en nyretransplantasjon skal bli vellykket.

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

Navn: Jorunn Svendsen

E-post: jorunn.svendsen@helsedir.no

Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Ønskelig med en metodevurdering, men mulig litt tidlig enda.

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.11.2019 NEI ☐

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

Definert som orphan drug, gis intravenøst. Andre legemidler som brukes i forbindelse med transplantasjoner overføres til RHF-finansiering 1.9.2020

Saksnummer 183-19 Oppsummering fra sekretariatet

ID2019_103 Olaparib (Lynparza) til vedlikeholdsbehandling av metastatisk kreft i bukspyttkjertelen med BRCA mutasjon (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Metoden gjelder en indikasjonsutvidelse. Foreløpig ikke MT i Norge, EU eller USA. Er under vurdering hos EMA.
- Olaparib virker ved å hemme human poly (ADP-ribose) polymeraser (PARP).
- Indikasjonsutvidelsen gjelder olaparib som monoterapi til vedlikeholdsbehandling av metastatisk kreft i bukspyttkjertelen med BRCA mutasjon som ikke har progrediert etter førstelinjebehandling.
- Administreres peroralt.
- 808 nye tilfeller med pankreaskreft i Norge i 2017. Median overlevelse ved metastatisk sykdom er 3-6 måneder.
- Det foreligger nasjonale faglige retningslinjer for behandling av pankreaskreft.
- Finnes ingen godkjent vedlikeholdsbehandling etter førstelinjebehandling med kjemoterapi.
- Identifisert en fase III studie. Resultater foreligger.
- Legemiddelverket foreslår kostnad-nytte analyse.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Faglig innspill: Likeledes som brystkreft finner man at bruk av PARP hemmeren olaparib gir en forlenget progresjonsfri overlevelse på 3-4 mnd. hos pasienter med pancreascancer og kimcelle BRCA mutasjoner (Golan; NEJM, 2019). Behandlingen har ikke vist forlenget totaloverlevelse.

Forutsetningen for effekt av olaparib er at pasienten fremdeles har kreftsykdom som er platinum-sensitiv. Et viktig behandlingsalternativ og behandlingen er forbundet med relativt lite bivirkninger (mindre enn ved cellegift som er dagens behandling).

Olaparib er et kostbart medikament som vil komme negativt ut prismessig sammenlignet mot cellegift eller ingen behandling (placebo).

Paralellt med olaparib er det under klinisk utvikling andre PARP-hemmere, slik som talazoparib, med tilnærmet identiske resultater som olaparib ved metastatisk brystkreft, kimcelle BRCA muterte (hhv. OlympiAD og EMBRACA studiene). Kan dermed etter hvert få priskonkurranse.

Hadde olaparib eller talazoparib vært tilgjengelig for bruk i dag vill dette ha vært et mye bedre alternativ for disse pasientgruppene enn standard cellegift eller ingen behandling. Progresjon av kreftsykdommen medfører flere sykdomsplager for pasientene, slik at forlenget progresjonsfri overlevelse har en gevinst m.t.p. livskvalitet selv om totaloverlevelsen ikke påvirkes

Samlet vurdering/prioritering: Mulig avvente metodevurdering da flere medikamenter er på gang med samme nytte.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

NYE METODER

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for Pancreaskreft kan påvirkes. Ser behov for hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 01.07.2015.

Indikasjonsutvidelse endrer ikke finansieringsansvar.

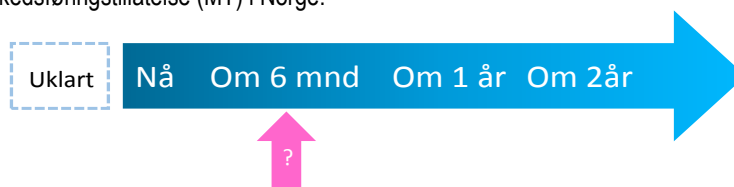


Olaparib (Lynparza) til vedlikeholdsbehandling av metastatisk kreft i bukspyttkjertelen med BRCA mutasjon

Type metode: Legemiddel
Område: Endokrinologi; Kreft; Mage og tarm
Virkestoffnavn: olaparib
Handelsnavn: Lynparza
ATC-kode: L01XX46 (Other antineoplastic agents)
MT søker/innehaver: AstraZeneca AB (1)
Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



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

Beskrivelse av den nye metoden

Olaparib virker ved å hemme human poly (ADP-ribose) polymeraser (PARP). PARP er enzymer som er involvert i reparasjon av skadet DNA i både normale celler og kreftceller. Ved å hemme PARP-enzymene vil DNAet i kreftceller ikke bli reparert, noe som igjen medfører celledød. Kreftceller med defekt i DNA reparasjonssystemet (f.eks. grunnet mutasjon i genene BRCA 1 og 2) er vist å være spesielt følsomme for legemidler som hemmer PARP (2).

Olaparib har flere indikasjoner for behandling av andre kreftformer, se preparatomtale for mer informasjon (3). Den aktuelle metoden omhandler følgende utvidelse av indikasjonen: *Extension of Indication to support the use of Lynparza monotherapy for the maintenance treatment of germline BRCA-mutated metastatic pancreatic cancer in adults whose disease has not progressed on first line platinum based chemotherapy* (1).
Olaparib administreres peroralt.

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Kreft i bukspyttkjertelen (pankreas) er en alvorlig tilstand. Det finnes ulike histologiske typer, men adenokarsinom utgjør mer enn 90% (4). Denne er en aggressiv kreftform som metastaserer tidlig (4). I de fleste tilfeller av kreft i bukspyttkjertelen er årsaken ukjent. Pasienter med BRCA mutasjon har en økt risiko for å få pankreaskreft. Symptomene er ofte vage og uspesifikke med vekttap, magesmerter og ernæringsproblemer, og de fleste pasientene har langtkommet sykdom når diagnosen stilles. Median overlevelse ved metastatisk sykdom er 3–6 måneder (5). I 2017 ble det diagnostisert 808 nye tilfeller med pankreaskreft i Norge (6). Den årlige insidensen er relativt stabil, forekomsten er tilnærmet lik hos kvinner og menn og øker sterkt med stigende alder (4). Dødeligheten er høy, og sykdommen er blant de fire vanligste årsaker til kreftdødelighet (5).

Dagens behandling

Det foreligger nasjonale retningslinjer for behandling av pankreaskreft (5). Pasienter med metastatisk sykdom på diagnosetidspunktet kan være aktuelle for kjemoterapi. Folfirinox vurderes hos pasienter med god allmenntilstand, ECOG 0-1 (uten stort vektapp) eventuelt nab-paclitaxel/gemcitabine kombinasjonsbehandling eller gemcitabine monoterapi (4). Det finnes ingen godkjent vedlikeholdsbehandling etter førstelinjebehandling med kjemoterapi.

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

Vi har identifisert en ferdig samt flere pågående metodevurderinger om virkestoffet, men med andre indikasjoner (Se Nye metoder ID2016_039, ID2018_023 og ID2018_044)

Vi har identifisert en ferdig metodevurderingen om indikasjonen, men med et annet virkestoff (Se Nye metoder ID2016_021)

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Det er registrert minst en pågående relevant internasjonal metodevurdering (7)

Metodevarsler

Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel (1,8)

Klinisk forskning

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

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Pasienter med gBRCA mutasjon og metastatisk pancreaskreft (N=154)	Olaparib (300 mg oralt to ganger daglig)	Placebo (300 mg oralt to ganger daglig)	Progresjonsfri overlevelse (PFS)	NCT02184195 , Fase 3	Resultater foreligger (9)

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

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

Hovedkilder til informasjon

- Olaparib: Lynparza · Metastatic pancreatic cancer, gBRCA mutated - maintenance monotherapy in adults whose disease has not progressed on first line platinum based chemotherapy. (02. august 2019). Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 02. august 2019, fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/olaparib/>
- Lynparza: European public assessment report, European Medicines Agency. Hentet 16. august 2019 fra: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lynparza>
- Statens Legemiddelverk; Preparatomtale olaparib (Lynparza). Hentet 16. august 2019 fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lynparza-epar-product-information_no.pdf
- Onkologisk oppslagsverk: oncolex. Hentet 16. august 2019 fra: [Kreft i bukspyttkjertel](#)
- Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pancreaskreft. (2017). (Nasjonale faglige retningslinjer IS-2624). Oslo: Helsedirektoratet.
- Cancer in Norway 2017, Kreftregisteret. Hentet fra: <https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2017/cin-2017.pdf>
- Olaparib for maintenance treatment of BRCA mutation-positive metastatic pancreatic cancer after initial platinum-based chemotherapy [ID1518]. (2019). (In development [GID-TA10504]). London: National Institute for Health and Care Excellence. Hentet 01. August 2019, fra <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10504/documents>
- [Olaparib for Metastatic Pancreatic Cancer with gBRCA Mutation](#). (2018). (Evidence Briefing). Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory.
- Golan T, et al. Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. N Engl J Med. 2019; 381(4):317-327.

Dato for første publisering 20.09.2019
Siste oppdatering 20.09.2019

Folkhelseinstituttet 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. Statens legemiddelverk har ansvar for innholdet i metodevarsler om legemidler som fremstiller et overordnet bilde av det kommende legemidlet på et tidlig tidspunkt. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. For mer informasjon om metodevarsler, se [Om MedNytt](#).

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019_103

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for Pancreaskreft

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn: Bente Bryhn
E-post: bente.bryhm@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 1.7.2015 NEI ☐

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

Indikasjonsutvidelse endrer ikke finansieringsansvar

Saksnummer 184-19 Oppsummering fra sekretariatet

ID2019_104 Enzalutamid (Xtandi) til behandling av metastatisk hormonsensitiv prostatakreft

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Omfatter en indikasjonsutvidelse.
- Har ikke MT i Norge, EU eller USA, men er under vurdering hos EMA og FDA.
- Enzalutamid blokkerer effekten av det mannlige kjønnshormonet (androgenet) testosteron ved å hemme flere trinn i androgenreseptorsignalveien.
- Behandling med enzalutamid reduserer prostatakreftcellenes vekst og kan indusere kreftcelledød og tumorregresjon.
- Administreres oralt.
- Det pågår en fase III-studie som er forventet avsluttet desember 2023.
- Legemiddelverket foreslår forenklet vurdering.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Enzalutamid er omtalt i handlingsprogrammet (2005), inkludert for andre indikasjoner. Ny utgave under utarbeidelse og publiseres omkring årsskiftet. Ser behov for en hurtig metodevurdering.

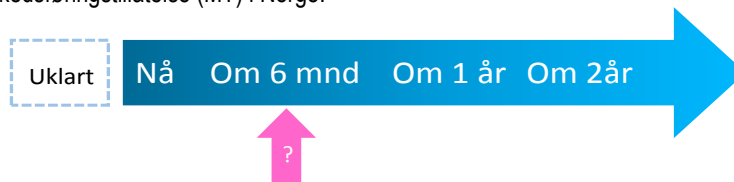


Enzalutamid (Xtandi) til behandling av metastatisk hormonsensitiv prostatakreft

Type metode: Legemiddel
Område: Kreft; Nyrer og urinveier
Virkestoffnavn: Enzalutamid
Handelsnavn: Xtandi
ATC-kode: L02BB04
MT søker/innehaver: Astellas (1)
Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



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

Beskrivelse av den nye metoden

Det er kjent at prostatakreft er androgensensitiv og responderer på hemming av androgenreseptorsignalveien. Enzalutamid blokkerer effekten av det mannlige kjønnshormonet (androgenet) testosteron ved å hemme flere trinn i androgenreseptorsignalveien. Enzalutamid hemmer kompetitivt androgenenes binding til androgenreseptorene, og hemmer dermed nukleær translokasjon av aktiverte reseptorer og hemmer assosiasjonen mellom den aktiverte androgenreseptoren og DNA, også ved tilfeller av overekspresjon av androgenreseptoren og ved prostatakreftceller som er resistente mot antiandrogener. Behandling med enzalutamid reduserer prostatakreftcellenes vekst og kan indusere kreftcelledød og tumorregresjon. (2)

Enzalutamid (Xtandi) er fra tidligere indisert til:

- behandling av voksne menn med høyrisiko ikke-metastatisk kastrasjonsresistent prostatakreft,
- behandling av voksne menn med metastatisk kastrasjonsresistent prostatakreft som er asymptomatiske eller mildt symptomatiske etter svikt av androgendeprivasjonsbehandling, der kjemoterapi ennå ikke er klinisk indisert,
- behandling av voksne menn med metastatisk kastrasjonsresistent prostatakreft med sykdomsprogresjon under eller etter behandling med docetaxel. (2)

Dette varselet omhandler en indikasjonsutvidelse for Enzalutamid (Xtandi) til behandling av pasienter med metastatisk hormonsensitiv prostatakreft i kombinasjon med androgendepriverende terapi. (1)

Enzalutamid administreres oralt. (2)

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Prostatakreft er den hyppigste kreftformen hos menn i de fleste land i den vestlige verden. I 2017 fikk 4 983 menn prostatakreft i Norge. De siste 10 – 20 årene er PSA (prostata spesifikt antigen) tatt i bruk for tidlig påvisning av prostata sykdommer, blant annet kreft. Utviklingen av sykdommen kan variere, og det kan ta opptil 20 år fra celleforandringene starter via prostatisk intraepitelial neoplasi (PIN) og indolent (latent) kreft til klinisk kreft. (3)

Dagens behandling

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av prostatakreft (2015, 7. utgave) beskriver norske retningslinjer for behandling av prostatakreft. (4) Behandlingsmålet ved metastaserende prostatakreft er livsforlengelse og symptomlindring med best mulig livskvalitet. Prognosen er avhengig av metastasebyrde, allmenntilstand og

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. Statens legemiddelverk har ansvar for innholdet i metodevarslings om legemidler som fremstiller et overordnet bilde av det kommende legemidlet på et tidlig tidspunkt. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarslings. For mer informasjon om metodevarslings, se [Om MedNytt](#).

respons på behandling utover kastrasjon. Tumorvevet er vanligvis avheng av testosteron for vekst og metastasering. Det kliniske forløpet ved metastatisk prostatakreft begynner i de fleste tilfeller med en kastrasjonsfølsom fase, som varer i gjennomsnitt i tre år. I denne fasen kan sykdomsutviklingen hemmes ved å redusere mengden testosteron i kroppen, enten via kjemisk eller kirurgisk kastrering. Dette kalles gjerne hormonterapi eller androgendepriverende terapi (ADT) (4,6). I forbindelse med en tidligere metodevurdering gjennomført av Legemiddelverket ble det opplyst at etablert standardbehandling for pasienter med metastatisk hormonsensitiv prostatakreft i norsk klinisk praksis er off label-behandling med docetaxel i kombinasjon med ADT i en begrenset periode i behandlingsforløpet (7).

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

Vi har identifisert minst en norsk metodevurdering om virkestoffet, men med andre indikasjoner, (se Nye metoder: [ID2013_014](#), [ID2013_019](#), [ID2013_035](#), [ID2015_001](#), [ID2014_030](#), [ID2018_034](#))

Vi har identifisert 1 norsk metodevurdering for indikasjonen høyrisiko metastatisk hormonsensitiv prostatakreft ([ID2017_054](#)), men med et annet virkestoff.

(Se for øvrig [Nye metoder](#) for norske metodevurderinger for 'prostatakreft').

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Ingen relevante identifisert.

Metodevarsler

Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel. (1,5)

Klinisk forskning

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

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Menn ≥ 18 år med metastatisk hormonsensitiv prostatakreft. N = 1 150	Enzalutamide En gang daglig	Placebo	Radiografisk progresjonsfri overlevelse (rPFS)	NCT02677896 ARCHES (Fase III)	Forventet avsluttet desember 2023

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	☒	Legemiddelverket forslår forenklet vurdering
Fullstendig metodevurdering	☐	

Hovedkilder til informasjon

1. Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 02. august 2019 <https://www.sps.nhs.uk/medicines/enzalutamide/>
2. Statens Legemiddelverk; Preparatomtale Enzalutamide (Xtandi). Hentet august 2019 fra https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xtandi-epar-product-information_no.pdf
3. Prostatakraft; Oncolox: Oslo Universitetssykehus HF [oppdatert 2016]. Hentet august 2019 fra <http://oncolox.no/Prostata>
4. Prostatakraft; Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging: Helsedirektoratet [Oppdatert 2015]. Tilgjengelig fra <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/prostatakraft-handlingsprogram>
5. Enzalutamide in addition to androgen deprivation therapy for treating metastatic hormone-sensitive prostate cancer. (2019). (Evidence Briefing). Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory. Tilgjengelig fra <http://www.io.nihr.ac.uk/report/enzalutamide-in-addition-to-androgen-deprivation-therapy-for-treating-metastatic-hormone-sensitive-prostate-cancer/>
6. Holm HV, Dahl AA, Klepp OH, Fosså S. Modern treatment of metastatic prostate cancer. Tidsskrift for den Norske lægeforening: tidsskrift for praktisk medicin, ny række. 2017;137(11):803-5.
7. Hurtig Metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten – ID2017_054 Abirateron (Zytiga) til behandling av nylig diagnostisert høyrisiko metastatisk hormonfølsom prostatakraft i kombinasjon med androgen depravasjonsterapi for pasienter som ikke er egnet for behandling med kjemoterapi, Statens legemiddelverk [publisert 18. desember 2018]. Tilgjengelig fra: https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/Z/Zytiga_prostatakraft_2018.pdf

Dato for første publisering	20.09.2019
Siste oppdatering	20.09.2019

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019_104

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Handlingsprogram for prostatakreft

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

Enzalutamid er omtalt i handlingsprogrammet (2015), inkl. for andre indikasjoner. (Ny utgave er under utarbeidelse; publiseres omkring årsskiftet)

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

Navn: Ingunn Løvstad Sørensen
E-post: Ingunn.Lovstad.Sorensen@helsedir.no
Tlf.:97969309

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☐, siden.....(dato)..... NEI ☐

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

Saksnummer 185-19 Oppsummering fra sekretariatet

ID2019_105 Darolutamid til behandling av kastrasjonsresistens ikke-metastatisk prostatakreft

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Omfatter et nytt virkestoff.
- Har ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos EMA. Fikk nylig MT i USA.
- Darolutamid er en androgen (testosteron) reseptor antagonist.
- Binder seg til androgen reseptor og hemmer aktivisering av reseptoren samt androgen reseptor nukleær translokasjon, noe som fører til at androgen reseptor-responsive gener som regulerer prostatakreft og celledeling ikke blir uttrykt. Kan dermed føre til redusert vekst av prostata kreftceller.
- Administreres oralt.
- Foreligger resultater fra en fase III-studie.
- Legemiddelverket foreslår kostnad-nytte analyse.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Handlingsprogram for prostatakreft kan påvirkes. Ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Nytt virkestoff. Gis peroralt. Finansieringsansvar plassert hos RHF-ene siden 01.11.2019

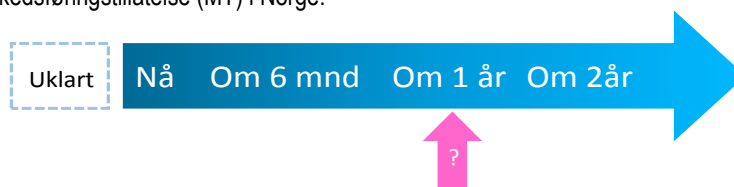


Darolutamid til behandling av kastrasjonsresistent ikke-metastatisk prostatakraft

Type metode: Legemiddel
Område: Kreft; Nyrer og urinveier
Virkestoffnavn: darolutamid
Handelsnavn:
ATC-kode: L02BB
MT søker/innehaver: Bayer AG (1)
Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringsstillatelse (MT) i Norge:



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

Beskrivelse av den nye metoden

Darolutamid er en androgen (testosteron) reseptor (AR) antagonist. Darolutamid binder til AR og hemmer aktivisering av reseptoren samt AR nukleær translokasjon, noe som fører til at AR-responsive gener som regulerer prostata kreft og celledeling ikke blir uttrykt (2). Behandling med darolutamid kan dermed føre til redusert vekst av prostata kreftceller.

Metoden omhandler bruk av darolutamid til behandling av kastrasjonsresistent, ikke-metastatisk prostatakraft (nmCRPC). Darolutamid administreres oralt.

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Prostatakraft er den hyppigste kreftformen hos menn i de fleste land i den vestlige verden, inkludert Norge (3). I 2017 fikk 4983 menn påvist prostatakraft i Norge (4). Økningen i antall påviste kreft i prostata skyldes i all hovedsak introduksjonen av PSA-målinger på 1980-tallet, og økende gjennomsnittlig levealder i befolkningen. Sykdomsutviklingen kan variere, og det kan ta opptil 20 år fra celleforandringene starter via prostatisk intraepitelial neoplasia (PIN) og indolent (latent) kreft til klinisk kreft (4). Alder, arv, hormoner, kost, miljø og livsstil ser imidlertid ut til å være av betydning for utvikling av sykdommen.

Dagens behandling

Det foreligger nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for behandling av prostatakraft (5).

De siste årene er det utviklet flere nye medikamenter til bruk hos pasienter med kastrasjonsresistent sykdom, men da primært pasienter med metastaser.

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

Vi har identifisert en pågående norsk metodevurdering om indikasjonen, men med et annet virkestoff (se Nye metoder ID2018_034).

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Det er registrert minst en pågående relevant internasjonal metodevurdering (6).

Metodevarsler

Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel (1,7,8).

Klinisk forskning

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

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Menn med ikke-metastatisk kastrasjonsresistent prostata kreft (N=1509)	Darolutamid 600 mg (2 tabletter a 300 mg to ganger daglig) som add-on til ADT	Placebo 600 mg (2 tabletter a 300 mg to ganger daglig) som add-on til ADT	Metastasefri overlevelse	NCT02200614 , Fase 3	Resultater foreligger (9)

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

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

Hovedkilder til informasjon

1. *Darolutamide: Nubeqa*. Prostate cancer, high-risk, non-metastatic, castration-resistant. (02. august 2019). Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 13. august 2019, fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/odm-201/>
2. *Darolutamide*. National Cancer Institute. Hentet 21. august, fra <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-drug/def/ar-antagonist-odm-201>
3. *Onkologisk oppslagsverk: Oncolox*. Hentet 26. august fra: [Prostatakreft](#)
4. Cancer in Norway 2017, Krefregisteret. Hentet fra: <https://www.krefregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2017/cin-2017.pdf>
5. *Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av prostatakreft*. (2015). (Nasjonale faglige retningslinjer IS-2358). Oslo. Helsedirektoratet.
6. *Darolutamide for treating non-metastatic hormone-relapsed prostate cancer ID1443*. (2019). (In development [GID-TA10476]). London: National Institute for Health and Care Excellence. Hentet 13. August 2019, fra <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10476/documents>
7. *Darolutamide for Non-metastatic, Castration-resistant Prostate Cancer*. (2018). (Evidence Briefing). Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory.
8. *Orientering om nyt legemiddel: Darolutamide*. (10. juli 2019). (Horizon Scanning). København: Amgros.
9. Fizazi K et al. Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2019; 380(13): 1235-46.

Dato for første publisering 20.09.2019
Siste oppdatering 20.09.2019

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019_105

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Handlingsprogram for prostatakreft

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: Ingunn Løvstad Sørensen
E-post: Ingunn.Lovstad.Sorensen@helsedir.no
Tlf.:97969309

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.11.2019 NEI ☐

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

Nytt virkestoff, gis peroralt

Saksnummer 186-19 Oppsummering fra sekretariatet

ID2019_106 Pexidartinib til behandling av kjempecelletumor i seneskjede (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Nytt virkestoff.
- Har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos EMA og har MT i USA.
- Er tilkjent orphan drug designation.
- Til behandling av voksne pasienter med symptomatisk kjempecelletumor i seneskjede.
- Årlig insidens 1,8 per million innbyggere.
- Selv om kjempecelletumor i seneskjede ikke er en dødelig sykdom og har lav risiko for systemiske metastaser, kan pasienter med tilbakefall oppleve alvorlig langvarig sykelighet og dårlig livskvalitet, inkludert postoperative komplikasjoner, sekundær leddgikt, effusjoner og mulig amputasjon.
- Pexidartinib er en tyrosinkinasehemmer.
- Den antatt viktigste studien (fase III, der kontrollgruppen er placebo) er estimert ferdig i desember 2019.
- Legemiddelverket foreslår en kostnad-nytteanalyse.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen vedlagt):

Retningslinjesekretariatet:

- Ingen Nasjonale faglige retningslinjer/krefthandlingsprogrammer p.t.
- Ser behov for en hurtig metodevurdering

Finansieringsdivisjonen:

-RHF-ene har finansieringsansvaret fra 1.11.2019. Definert som orphan drug og gis peroralt.

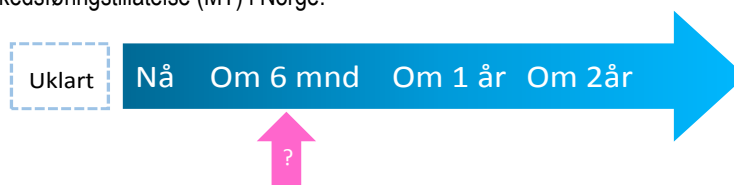


Pexidartinib til behandling av kjempecelletumor i seneskjede

Type metode: Legemiddel
Område: Muskel og skjelett
Virkestoffnavn: pexidartinib
ATC-kode: L01XE Proteinkinasehemmere
MT søker/innehaver: Daiichi Sankyo Europe GmbH (1)
Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Metoden omfatter et nytt virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA). Metoden har MT i USA (1). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) - for «behandling av villonodulær synovitt/kjempecelletumor i seneskjede» - av US Food and Drug Administration (FDA), i februar 2014 (2) og for «tenosynovial kjempecelletumor, lokalisert og diffus type» – av EMA, i mai 2015 (3).

Beskrivelse av den nye metoden

Pexidartinib er en tyrosinkinasehemmer som hemmer KIT, CSF1R og FLT3 – vekstfaktorer involvert i tumorcelle-proliferasjon i mange krefttyper (4). Overuttrykk av CSF1 fremmer celleproliferasjon og akkumulering i synovia. De neoplastiske cellene former et tumorlandskap som er sammensatt av en blanding av kjempeceller, mononukleære celler og inflammatoriske celler (5). Metodevarselet omfatter behandling av voksne pasienter med symptomatisk kjempecelletumor i seneskjede.

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Kjempecelletumor i seneskjede blir også benevnt som Tenosynovial kjempecelletumor og Pigmentert Villonodulær Synovitt (6).

Seneskjeder er rørformede bindevevsstrukturer som omgir visse sener, bl.a. de lange senene til finger- og tåmuskulaturen. Innvendig er rørene kledd med slimhinne som danner synovia, som er nærmest identisk med leddvæske (7).

Sykdommen opptrer i to histopatologiske typer:

- Diffus type som involverer hele synovialmembranen.
- Lokal type som involverer en del av synovia. Langsomtvoksende, godartet, men lokalt invasiv tumor (6, 8).

Etiologien er ukjent. Det spekuleres i et ukjent agens, eller at tilstanden oppstår som følge av gjentatte traumer og/eller hemartrose. Det er uklart om tilstanden er inflammatorisk eller et benignt neoplasme (6). Det er nesten alltid et enkelt ledd involvert. Synoviale strukturer i kne og fot påvirkes oftest, mens involvering av skulder, håndledd, hånd og hofte er mindre vanlig (8). Symptomene utvikles langsomt og minner om artritt, f.eks. leddsmerter, væskeansamling i ledd, stivhet og i enkelte tilfeller også låsing og ustabilitet. Diagnosen stilles ved artroskopi med biopsi, og eventuelt CT og MR. Progressiv nodulær sykdom nær eller i ledd begrenser deres funksjon og kan ødelegge tiliggende bein (6). Tilstanden er sjelden (6, 8). En dansk studie viste at prevalens per 100 000 personer i Danmark, i 2012 var 44,3 for lokal type og 11,5 for diffus type. Lokal type var vanligere hos kvinner og medianalderen ved diagnose var 47 år (9). I følge Norsk Elektronisk Legehåndbok er årlig insidens 1,8 per million innbyggere (6). Selv om kjempecelletumor i seneskjede ikke er en dødelig sykdom og har lav risiko for systemiske metastaser, kan pasienter med tilbakefall oppleve alvorlig langvarig sykdom og dårlig livskvalitet, inkludert postoperative komplikasjoner, sekundær leddgikt, effusjoner og mulig amputasjon (8).

Dagens behandling

Per i dag finnes det ikke noen norsk nasjonal retningslinje som omhandler behandling av kjempecelletumor i seneskjede.

Ifølge Norsk Elektronisk Legehåndbok er behandlingsmålet eksisjon av patologisk vev. Ved lokal type er artroskopisk eksisjon anbefalt behandling. Diffus type er vanskeligere å behandle på grunn av diffus utbredelse. Anbefalt radikal behandling er total synovektomi (åpen eller artroskopisk). Strålebehandling har vært forsøkt og synes å være effektivt. Atrødese, osteotomi og proteseoperasjon kan bli aktuelt. I samme kapittel omtales også gode resultater fra behandling med imatinib, men at det trengs mer data (6). Behandlingen er individuelt tilpasset basert på pasientens egenskaper, symptomer, grad av progresjon og forventet postoperativ morbiditet. Pasienter med diffus sykdom kan ha flere tilbakefall, noe som kan resultere i betydelig ødeleggelse av bein (8).

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

Ingen relevante identifisert

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Ingen relevante identifisert

Metodevarsler

Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel (10, 11).

Klinisk forskning

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

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Voksne ≥ 18 år med PVNS (Pigmented Villonodular Synovitis)- eller GCT-TS (Giant Cell Tumor of the Tendon Sheath)-diagnose. (N = 120)	Pexidartinib 200 mg kapsler: 1000 mg (5 kapsler) daglig i 2 uker, så 800 mg (4 kapsler) daglig i 22 uker	Placebo	CR (complete response), PR (partial response) i uke 25 basert på MRI og RECIST 1.1	ENLIVEN NCT02371369 (PIII)	Estimert ferdig Desember 2019

*ClinicalTrials.gov Identifier [www.clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov)

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

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

Hovedkilder til informasjon

- FDA News release: FDA approves first therapy for rare joint tumor. [2. august 2019]. Tilgjengelig fra: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-therapy-rare-joint-tumor>
- Pexidartinib: Orphan Drug Product designation database, FDA. Tilgjengelig fra: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/ood/detailedIndex.cfm?cfgridkey=419913>
- Public summary of opinion on orphan designation: [5-(5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmethyl)-pyridin-2-yl]-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-ylmethyl)-amine hydrochloride for the treatment of tenosynovial giant cell tumour, localised and diffuse type. [Publisert 5. mai 2015]. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/15/1457-public-summary-positive-opinion-orphan-designation-5-5-chloro-1h-pyrrolo23-bpyridin-3-ylmethyl_en.pdf
- Pexidartinib: NCI Drug Dictionary, National Cancer Institute, NIH. Tilgjengelig fra: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-drug/def/pexidartinib>
- West RB, Rubin BP, Miller MA, Subramanian S, Kaygusuz G, Montgomery K, et al. A landscape effect in tenosynovial giant-cell tumor from activation of CSF1 expression by a translocation in a minority of tumor cells. 2006;103(3):690-5.
- Villonodulær synovitt: Norsk Elektronisk Legehåndbok, Norsk Helseinformatikk AS. [Revidert 26. april 2019]. Tilgjengelig fra: <https://legehandboka.no/handboken/cliniske-kapitler/ortopedi/tilstander-og-sykdommer/ulike-sykdommer/villonodular-synovitt/>
- Seneskjede: Store Medisinske leksikon. [Oppdatert 8. oktober 2018]. Tilgjengelig fra: <https://sml.snl.no/seneskjede>

Folkhelseinstituttet 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. Statens legemiddelverk har ansvar for innholdet i metodevarsler om legemidler som fremstiller et overordnet bilde av det kommende legemidlet på et tidlig tidspunkt. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. For mer informasjon om metodevarsler, se [Om MedNytt](#).

8. DeLaney, TF, Maki R, Shah S. Antineoplastic therapy for miscellaneous benign diseases affecting soft tissue and bone, including tenosynovial giant cell tumor. 2019. UpToDate, Wolters Kluwer. [Oppdatert 12. august 2019]. Tilgjengelig fra: https://www.uptodate.com/contents/antineoplastic-therapy-for-miscellaneous-benign-diseases-affecting-soft-tissue-and-bone-including-tenosynovial-giant-cell-tumor?search=bulky%20disease&source=search_result&selectedTitle=28~150&usage_type=default&display_rank=28
9. Ehrenstein V, Andersen SL, Qazi I, Sankar N, Pedersen AB, Sikorski R, et al. Tenosynovial giant cell tumor: incidence, prevalence, patient characteristics, and recurrence. A registry-based cohort study in Denmark. 2017;44(10):1476-83.
10. [Orientering om nyt lægemiddel: Pexidartinib](#). (11. juli 2019). (Horizon Scanning). København: Amgros
11. Pexidartinib: Turalio (US): Pigmented villo-nodular synovitis (PVNS) and giant cell tumour of tendon sheath. (07. august 2019). Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 12. august 2019, fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/pexidartinib/>

Dato for første publisering	20.09.2019
Siste oppdatering	20.09.2019

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019_106

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: Sissi Espetvedt
E-post: Sissi.espetvedt@helsedir.no
Tlf.: 41220891

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.11.2019 NEI ☐

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

Definert som orphan drug, peroral formulering

Saksnummer: 187-19

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Sekretariatet for Bestillerforum RHF
Dato:	07.11.2019

Oppdrag: ID2019_108_Asfotase alfa (Strensiq) – langtids enzymerstatningsbehandling hos pasienter med hypofosfatasi med pediatrik symptomdebut for å behandle skjelettmanifestasjoner av sykdommen.

Oppdraget er gitt. Her kommer bakgrunnsdokumentene som etterspurt:

Statens legemiddelverk og Sykehusinnkjøp HF, LIS har utarbeidet et forslagsskjema med tilhørende egnethetsvurdering.

Bakgrunn:

Oppfølging av sak 149-19 Eventuelt - punkt 2 fra Bestillerforum RHF 23.09.2019:

«Statens legemiddelverk (SLV) og LIS har identifisert en metode hvor de anbefaler en vurdering av hvordan kostnadene står i forhold til nytten. Et saksfremlegg kan utarbeides til neste Bestillerforum RHF som grunnlag for et oppdrag.»

«Beslutning: Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for Strensiq (asfotase alfa) til langtids enzymerstatningsbehandling hos pasienter med hypofosfatasi med pediatrik symptomdebut for å behandle skjelettmanifestasjoner av sykdommen. Et notat som belyser saken utarbeides av LIS og SLV i samarbeid til kommende møte».

Vedlegg:

1. Forslagsskjema fra Sykehusinnkjøp HF, LIS.
2. Egnethetsvurdering fra Statens legemiddelverk.

Forslag om nasjonal metodevurdering

Viktig informasjon – se på dette først!

- Innsendte forslag til nasjonale metodevurderinger vil bli publisert i sin helhet. Dersom forslagsstiller mener det er nødvendig informasjon for utfylling av skjemaet som ikke kan offentliggjøres, ta kontakt med sekretariatet før innsending.
Forslagsstiller er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet (kryss av): ☒
- Forslagsstiller har fylt ut punkt 19 nedenfor: «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av): ☒
- Dette skjemaet brukes for å sende inn forslag om metodevurdering på nasjonalt nivå i Nye metoder. Skjemaet gjelder ikke forslag om forskningsprosjekter. En metodevurdering er en type kunnskapsoppsummering, og for at en slik skal kunne utføres, behøves dokumentasjon eksempelvis fra gjennomførte kliniske studier. Manglende dokumentasjonsgrunnlag kan være en av årsakene til at Bestillerforum RHF ikke gir oppdrag om en metodevurdering.
- Hvis forslaget gjelder et medisinsk utstyr, er forslagsstiller kjent med dokumentet «[Veiledende kriterier for håndtering av medisinsk utstyr i Nye metoder](#)» (link) (kryss av): ☒

Kontaktinformasjon:

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

Sykehusinnkjøp HF divisjon legemidler

Navn på kontaktperson:

Christina Kvalheim

Telefonnummer:

"Klikk her og skriv"

E-postadresse:

nyelegemidler@sykehusinnkjop.no

Dato og sted:

27.09.2019

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

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

Strensiq (asfotase alfa) til bruk ved hypofosfatasi med pediatrik symptomdebut, for å behandle skjelettmanifestasjoner av sykdommen

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Strensiq (asfotase alfa) som langtids enzymerstatningsbehandling hos pasienter med hypofosfatasi (HPP) der sykdommen har debutert tidlig (perinatal, infantil eller juvenil form)

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

Ikke kjent effektiv behandling av sykdommen. Ingen andre legemidler med indikasjon for behandling av HPP. I hht. CHMP assessment report behandles symptomene ved å opprettholde kalsiumbalansen (diett og kalsiuretiske legemidler) samt evt. smertestillende, tannpleie, ortopediske inngrep.

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

Antas ikke tatt i bruk

5. Hva omfatter metoden (flere kryss mulig)?

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

*Hvis metoden er CE-merket:

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

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

Annet (beskriv)



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

6. Metodens bruksområde:

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

7. Finansieringsansvar Ja Nei

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

Finansieringsansvaret for asfotase alfa ble overført til de regionale helseforetakene 1.2.2019

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

☐ ☒

"Beskriv her nærmere omtalen i nasjonale faglige retningslinjer eller handlingsprogrammer:"

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

☐ ☒

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

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

Hypofosfatasi antas å komme inn under kompetansesenter for sjeldne diagnoser, men er ikke listet i publiserte oversikter.

Hypofosfatasi (HPP) er en sjelden, arvelig, alvorlig og potensielt dødelig medfødt metabolsk sykdom forårsaket av en defekt i genet som koder for ikke-vevsspesifikk alkalisk fosfatase (TNSALP).

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

- | | |
|------------------------|-------------------------------------|
| Klinisk effekt | ☒ |
| Sikkerhet/bivirkninger | ☒ |
| Kostnader/ressursbruk | ☒ |

Kostnadseffektivitet	☒
Organisatoriske konsekvenser	☐
Etiske	☐
Juridiske	☐

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

Kostnadseffektiviteten av bruken av Strensiq innenfor godkjent indikasjon

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

Svært kostbar behandling, kostnaden er vektavhengig og er 12 millioner pr pasient pr år allerede fra 25-40 kg. Relativ effekt av behandlingen er usikker. Før behandlingen blir tatt i bruk i spesialisthelsetjenesten bør det utredes om Strensiq er kostnadseffektiv behandling for de mest alvorlige former for hypofosfatasi (dvs. de former som debuterer tidlig), herunder om legemidlet vil kunne komme inn under ordningen for «særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand».

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Hypofosfatasi er en heterogen sykdom og de ulike formene varierer mye mht. alvorlighetsgrad. Dødeligheten ved de alvorligste formene hos barn med symptomer fra fosterstadiet og til 6 mnd. alder er høy.

Forventet effekt

Mangelfullt dokumentert i hht. EPAR under utstedelse av MT «under exceptional circumstances».

Totalt 71 pasienter (alder fra 1 dag til 66 år) er inkludert i ulike studier av asfatose alfa.

Hovedstudien (ENB-006-09/ ENB-008-10), fase II: A Randomised, Open-Label, Multicentre, Multinational, Dose-Ranging, Historical Control Study of the Safety, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of ENB-0040 (Human Recombinant Tissue-Nonspecific Alkaline Phosphatase Fusion Protein) in Children with Hypophosphatasia (HPP).

Inkluderte n=13 pasienter (n=12 i oppfølgingsstudien). Historisk kontroll: 16 pasienter. 24 ukers oppfølging, med forlengelse.

Primært endepunkt i hovedstudien er endring i Rickets severity fra baseline til uke 24 basert på Radiographic Global Impression Scale (utviklet av Alexion). Andre endepunkter: Endringer i bentetthet (v/ DEXA og benbiopsi), vekstmålinger, motorisk funksjon, smerte og funksjonsnedsettelse over tid, lungefunksjonstest (FVC).

Resultater: Pasienter i intervensjonsarmen bedret sin skår på RGCI (håndledd og kne), mens historisk kontroll ikke viste endringer over tid.

Sikkerhet

Bivirkninger (ref Felleskatalogen)

Svært vanlige ($\geq 1/10$): Hud: Erytem. Muskel-skjelettsystemet: Smerter i ekstremiteter. Nevrologiske: Hodepine. Øvrige: Reaksjoner på injeksjonsstedet, feber, irritabilitet, kontusjon. Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$): Blod/lymfe: Økt blåmerketendens. Gastrointestinale: Oral hypoestesi, kvalme. Hjerne/kar: Hørselshemming. Hud: Lipohypertrofi, cutis laxa, hudmisfarging, inkl. hypopigmentering, hudsykdom (strukket hud). Immunsystemet: Anafylaktoide reaksjoner, overfølsomhet (overfølsomhetsreaksjoner omfatter erytem/rødhet, pyreksi/feber, irritabilitet, kvalme, smerter, rigor/frysninger, oral hypoestesi, hodepine, rødming og tegn og symptomer tilsv. anafylaksi). Infeksiøse: Cellulitt på injeksjonsstedet. Muskel-skjelettsystemet: Myalgi. Øvrige: Frysninger.

Det foreligger en Risk Management Plan, der firma er pålagt bl.a. å følge opp

- 1) Reaksjoner på injeksjonssted, injeksjonsrelaterte reaksjoner, immunogenisitet
- 2) Potensielle risikofaktorer som: kraniosynostose, ektopisk kalsifisering
- 3) Manglende informasjon: bruk hos gravide og ammende, eldre, pasienter med redusert lever- eller nyrefunksjon, langtids effekt- og sikkerhet

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Ukjent. Forekomsten av de mest alvorlige formene antas å være mellom 1:100 000. For de mindre alvorlige formene: forekomst i Europa 1:5000 (CHMP assessment report)

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

S.c. inj. 2 mg/kg kroppsvekt 3 ggr per uke, alternativt 1 mg/kg kroppsvekt 6 ggr per uke.

Legemiddelkostnad eksempel (basert på maks AUP):

Pasient 0-9 kg: 2,7 MNOK per år

Pasient 25-40 kg: 12,2 MNOK per år

Pasient 80-100 kg: 48,8 MNOK per år

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

Eksisterer ikke nasjonale faglige retningslinjer

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

CHMP Assessment report (25 June 2015)

https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/strensiq-epar-public-assessment-report_en.pdf

NICE har vurdert metoden for engelske forhold (august 2017):

<https://www.nice.org.uk/guidance/hst6/chapter/1-Recommendations>

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

Alexion, repr. ved Alexion Pharma Nordics AB (Sverige)

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

Strensiq (asfatose alfa) fikk MT «under exceptional circumstances» 28.8.2015

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

"Klikk her og skriv"

19. Interesser og eventuelle interessekonflikter

Beskriv forslagstillers relasjoner eller aktiviteter som kan påvirke, påvirkes av eller oppfattes av andre å ha betydning for den videre håndteringen av metoden som foreslås metodevurdert. (Eksempler: Forslagsstiller har økonomiske interesser i saken. Forslagsstiller har eller har hatt oppdrag i tilslutning til eller andre bindinger knyttet til metoden eller aktører som har interesser i metoden.)



Bestilling nr ID2019_108

Tittel på bestillingen:

Asfotase alfa (Strensiq) - Langtids enzymerstatningsbehandling hos pasienter med hypofosfatasi med pediatrik symptomdebut for å behandle skjelettmanifestasjoner av sykdommen

Medisinsk effekt og nyhetsverdi:

Hypofosfatasi (HPP) er en sjelden, arvelig, alvorlig og potensielt dødelig medfødt metabolsk sykdom forårsaket av en defekt i genet som koder for enzymet ikke-vevsspesifikk alkalisk fosfatase (TNSALP). Alkalisk fosfatase er nødvendig for mineralisering av skjelettet, og HPP kan medføre rakitt/osteomalasi, smerter, hemmet vekst og mobilitet, pustevansker og anfall. Asfotase alfa er indisert for de mest alvorlige formene av HPP, der sykdommen har debutert tidlig (perinatal, infantil og juvenil form). Perinatal og infantil form har høy mortalitet.

Asfotase alfa kan erstatte det manglende enzymet. Det finnes ingen andre legemidler til behandling av HPP. Dagens tilbud er støttende behandling, som diett, respirasjonsstøtte, ortopedisk kirurgi, fysioterapi, smertelindring og tannpleie.

Asfotase alfa er blitt godkjent på særskilt grunnlag. Det innebærer at det ikke har vært mulig å få fullstendig dokumentasjon om effekt og sikkerhet pga. lav sykdomsinsidens. Asfotase alfa er studert i følgende åpne, ikke-kontrollerte fase 2-studier:

- ENB-002-08: 24-ukers studie med 11 pasienter, alder < 36 måneder og infantil symptomdebut. Oppfølgingsstudien ENB-003-08 fulgte 10 av pasientene videre i inntil 5 år.
- ENB-010-10: Inkluderte 69 pasienter, alder < 5 år med infantil symptomdebut. Oppfølging i inntil 6 år.
- ENB-006-09: 24-ukers studie med 13 pasienter mellom 6 og 12 år og infantil eller juvenil symptomdebut. Oppfølgingsstudien ENB-008-10 fulgte 12 av pasientene videre i inntil 5 år.
- ENB-009-10: 24-ukers studie med 19 pasienter mellom 13 og 66 år med pediatrik symptomdebut.

For markedsføringstillatelsen var ENB-006-09/ENB-008-10 hovedstudie (1). En ikke-samtidig historisk kontroll (n=16) var inkludert. Primært utfallsmål var røntgenforandringer (håndledd og knær) ved uke 24, målt med skalaen Radiographic Global Impression of Change (RGI-C). RGI-C er en 7-poeng skala med skår fra -3 (= alvorlig forverring) til +3 (= nesten komplett eller komplett tilheling). Det var 9 av 13 pasienter behandlet med asfotase alfa som oppnådde en RGI-C skår på +2,0 (= betydelig tilheling) eller høyere, sammenlignet med 1 av 16 pasienter i historisk kontroll (p=0,001). Forbedringen vedvarte i oppfølgingsperioden. Ved studieslutt hadde pasientene fått median 6,3 års behandling med asfotase alfa (fra 1 til 79 måneder). Andre utfallsmål: Endringer i bentetthet (v/ DEXA og benbiopsi), vekstmålinger, motorisk funksjon, smerte og funksjonsnedsettelse over tid, lungefunksjonstest (FVC).

Resultater fra den største studien, ENB-010-10, etter median 2,3 år (fra 0,02 til 5,8 år) behandling med asfotase alfa er nylig publisert (2). RGI-C skår var forbedret ved 6 måneder [+2.0 (-1.7, +3.0)], ved 1 år [+2.0 (-2.3, +3.0)] og ved siste vurdering [+2.3 (-2.7, +3.0)]. Det var 50 respondere (72 %), definert som RGI-C skår $\geq +2$. Ikke-respondere [n = 19 (28%)] hadde mer alvorlig sykdom ved baseline og høyere rate nøytraliserende antistoffer ved siste oppfølging enn respondere. Av 24 pasienter som trengte respirasjonsstøtte ved baseline, var det 11 (46



%) som ikke lenger trengte dette. Det var 9 pasienter (13 %) som døde. Alle pasientene opplevde minst en bivirkning, feber var mest vanlig.

Svært vanlige bivirkninger ($\geq 1/10$) er erytem, smerter i ekstremiteter, hodepine, reaksjoner på injeksjonsstedet, feber, irritabilitet, blåmerker.

Legemiddelkostnader (inkl. mva)

Eksempel (basert på maks AUP):

Pasient 0-9 kg: 2,7 MNOK per år

Pasient 25-40 kg: 12,2 MNOK per år

Pasient 80-100 kg: 48,8 MNOK per år

Alfotase alfa er langtids enzymerstatningsbehandling. Gis subkutant, og doseres basert på vekt (2 mg/kg 3 ganger per uke eller 1 mg/kg 6 ganger per uke).

Finansieringsordning:

Spesialisthelsetjenesten. H-resept fra 01-02-2019.

Regulatorisk status for markedsføringstillatelse (MT):

MT 28-08-2015 (særskilt grunnlag).

Markedsført i Norge 15-11-2015. Ikke tatt i bruk. Ingen omsetning ifølge

Reseptregisteret/Farmastat.

Leveringstid:

Ikke undersøkt. Metodevurdering utført i noen andre land, f.eks. av NICE i England i 2017 (3)

Legemiddelverkets vurdering av bestillingens relevans/egnet:

Alfotase alfa er svært kostbar behandling, kostnaden er vektavhengig og er 12 millioner pr pasient pr år allerede fra 25-40 kg. Relativ effekt av behandlingen er usikker. Før behandlingen blir tatt i bruk i spesialisthelsetjenesten bør det utredes om alfotase alfa er kostnadseffektiv behandling hos pasienter med HPP med pediatrik symptomdebut, herunder om legemidlet vil kunne komme inn under ordningen for «særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand».

Legemiddelverket vurderer at bestillingen er egnet for en metodevurdering.

Referanser:

1. Strensiq: EPAR - Public assessment report: European Medicines Agency; [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/strensiq-epar-public-assessment-report_en.pdf.
2. Hofmann CE, Harmatz P, Vockley J, Högl W, Nakayama H, Bishop N, et al. Efficacy and Safety of Asfotase Alfa in Infants and Young Children With Hypophosphatasia: A Phase 2 Open-Label Study. J Clin Endocrinol Metab. 2019;104(7):2735-47.
3. Highly specialised technologies guidance [HST6]: Asfotase alfa for treating paediatric-onset hypophosphatasia: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2017 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/hst6/chapter/1-Recommendations>.

Saksnummer: 188-19

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Folkehelseinstituttet – Stijn Van de Velde
Dato:	7.11.2019

Publisering av hurtig metodevurdering om regional varmebehandling (hypertermi) ved høy-risiko bløtvevssarkom

Hva saken omhandler i korte trekk

Folkehelseinstituttet har ferdigstilt en metodevurdering bestilt av Bestillerforum om regional varmebehandling eller hypertermi (ID2016_084). Metodevurderingen er en hurtig metodevurdering av effekt og sikkerhet produsert i det europeiske HTA-samarbeidet EUnetHTA.

Norwegian Institute of Public Health (NIPHNO), Regione Emilia-Romagna (RER) et al. Regional hyperthermia for high-risk soft tissue sarcoma treatment. Collaborative Assessment. Oslo, Norway: EUnetHTA; 2019. Report No.: OTCA18.

<https://eunetha.eu/otca18-final-assessment-report-is-now-available/>

Bakgrunn for saken

- I oktober 2016 sendte Haukeland Universitetssykehus inn et forslag til nasjonal metodevurdering.
- I mai 2018 ga Bestillerforum oppdrag til Folkehelseinstituttet om å utarbeide en hurtig metodevurdering av regional varmebehandling (hypertermi) ved høy-risiko bløtvevssarkom som del av Folkehelseinstituttets bidrag i EUnetHTA-samarbeidet.
- I juli 2018 sendte Folkehelseinstituttet ut en «call for collaboration» til alle partnere i EUnetHTA, og arbeidsgruppen (assessment team) ble etablert.
- EUnetHTA publiserte den ferdigstilte rapporten den 1. november 2019.

Informasjon til Bestillerforum RHF

Forhold knyttet til bestillingen:

- Kreftavdelingen i Haukeland Universitetssykehus implementerte regional hypertermi i kombinasjon med kjemoterapi og/eller radioterapi i 1994. Metoden er primært

brukt i kliniske studier for ulike tumordiagnoser (bløtvevssarkom, livmorhalskreft, endetarmskreft).

- Avdelingen ønsker å styrke hypertermi-tilbudet for en selektert gruppe av pasienter med høy-risiko bløtvevssarkom. I tråd med nasjonalt handlingsprogram og Skandinavisk Sarkomgruppes anbefalinger er også tilgang ønsket for utvalgte pasienter i Skandinavia.
- Avdelingen ønsker forutsigbar refusjon for å sikre videreføring av virksomheten, kompetansedeling og daglig drift, og for å kunne tilby lik tilgang til metoden for alle norske pasienter med sarkom.
- Parallelt med metodevurderingen søker avdelingen om etablering av en nasjonal behandlingstjeneste for regional hypertermi ved høy-risiko bløtvevssarkom ved Haukeland Universitetssykehus.

Prosessen og prosjektdeltakerne:

- Folkehelseinstituttets medarbeidere og medforfatterne fra den italienske regionen Emilia Romagna utarbeidet rapporten ved bruk av EUnetHTAs metoder og prosedyrehåndbøker. Metodevurderingen omfatter en grundig vurdering av: tekniske egenskaper ved metoden, helseproblemet og dagens bruk av metoden, klinisk effektivitet og sikkerhet, i tillegg til diskusjon rundt potensielle etiske, organisatoriske, pasient-relaterte og sosiale, samt juridiske aspekter.
- Prosjektplanen og rapportutkastet ble fagfellevurdert av fire kliniske eksperter, tre «dedicated EUnetHTA reviewers» og en bibliotekar. Kreftavdelingen på Haukeland Universitetssykehus og tre produsenter av CE-merkede metoder for regional hypertermi ga også innspill på prosjektplanen og rapportutkastet.
- Norske og europeiske pasientgrupper var invitert til å kommentere, men vi fikk ingen tilbakemeldinger.

Resultatene fra metodevurderingen:

- De påståtte fordelene med hypertermi for høy-risiko bløtvevsarkom kan verken bekreftes eller avvises av forskningen identifisert i rapporten. Bare én randomisert kontrollert studie har vurdert klinisk effektivitet. Den viser forlenget sykdomsfri-, progresjonsfri-, og sykdoms-spesifikk overlevelse, men analysene tar ikke høyde for mulig effekt grunnet konkurrerende risikoer (competing risk analysis), og effektestimatene er usikre. For generell overlevelse er det ingen viktige effekter på kort sikt (median oppfølging 3 år). Her er estimatene basert på foreløpige data som er svært upresise, både med hensyn til klinisk relevant nytte og mulig skade. Ingen data om total overlevelse over lengre tid er publisert hittil.
- Hypertermi kombinert med kjemoterapi og/eller radioterapi kan føre til økt pasientskade, inkludert død, som følge av uønskede hendelser eller alvorlig leukopeni. Estimaten er veldig usikre.
- Det er svært sannsynlig at videre forskning vil påvirke vår tillit til resultatene, og vil sannsynligvis endre estimatet. Vi har identifisert tre pågående studier, inkludert en RCT (HyperTET NCT02359474), som sammenligner hypertermi og kjemoterapi med bare kjemoterapi, samt to single arm trials.

Saksnummer: 189-19

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Sekretariatet for Bestillerforum RHF
Dato:	07.11.2019

Rapport: ID2018_066 Emicizumab (Hemlibra) til rutineprofylakse ved hemofili A uten antistoff mot faktor VIII.

Hurtig metodevurdering med tilhørende prisnotat ble oversendt for klarering hos Bestillerforum RHF 28.10.2019.

Bestillerforum RHF har bedt om at metodevurderingen diskuteres i Bestillerforum RHF.

Saksnummer: 190-19

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Statens legemiddelverk og Sekretariatet for Bestillerforum RHF
Dato:	07.11.2019

Oppdrag om metodevurderinger hvor firma ikke har levert dokumentasjon. Oversikt fra Statens legemiddelverk.

Bakgrunn for saken

Statens legemiddelverk har oppdrag på over 100 metodevurderinger hvor firma ikke har levert dokumentasjonspakke. Legemiddelverket ser for seg å lage et forenklet beslutningsgrunnlag for noen av disse sakene i nær fremtid. Statens legemiddelverk ber Bestillerforum RHF om hjelp til å prioritere.

Relatert til saken er også beslutning i Beslutningsforum for nye metoder sitt møte 23. september 2019: Beslutningsforum for nye metoder ber om at Statens legemiddelverk og Folkehelseinstituttet setter er absolutt frist for innsending av dokumentasjon. Dersom etterspurt dokumentasjon ikke leveres innen frist gjennomføres en forenklet metodevurdering ut fra tilgjengelig dokumentasjon.

Vedlegg:

1. Excelark over status for metodevurderinger hvor det er etterspurt dokumentasjon fra firmaene fra Statens legemiddelverk

ID-nr	Preparatnavn	Virkestoff	Indikasjon	MT-dato	Firma/Navn
ID2019_079	Darzalex	Daratumumab	Myelomatose		Janssen-Cilag AS
ID2019_078	Darzalex	Daratumumab	Myelomatose		Janssen-Cilag AS
ID2019_076	Tagraxofusp	Tagraxofusp	BPDEN		TMC-pharma Ltd.
ID2019_069	Subuxone	Buprenorfin/nalokson	Opioidavhengighet		Indivior
ID2019_070	Piqray	Alpelisib	Bryskreft		Novartis Norge AS
ID2019_050	Buprenorfin Atrigel	Buprenorfin Atrigel	Opioidavhengighet		Indivior
ID2019_020	Berinert	C1-esteraseinhibitor (huma	Hereditært angioødem		CSL Behring AB
ID2019_051	Tecentriq	Atezolizumab	NSCLC - subgruppe		Roche Norge AS
ID2019_068	Dupixent	Dupilumab	Bihulebetennelse med polypper		Sanofi-Aventis Norge AS
ID2019_067	Zemdri	Plazomicin	Urinveisinfeksjon, komplisert		Achaogen Ireland Limited
ID2019_066	Osilodrostat	Osilodrostat	Cushings syndrom		Novartis Norge AS
ID2019_065	Bavencio	Avelumab	Nyrecellekarsinom		Merck Serono/Pfizer
ID2019_063	Keytruda	Pembrolizumab	Spiserørskreft		MSD
ID2019_062	Translarna	Ataluren	Durchennes muskeatrofi - subgruppe - amulatoris		PTC Therapeutic
ID2019_061	Soliris	Eculizumab	Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH)		Alexion Europe SAS/ Nordic AB
ID2019_055	Ofev	Nintedanib	Systemisk sklerose		Boehringer Ingerheim
ID2019_054	Revlimid	Lenalidomid	Follikulært lymfom		Celgene Nordic
ID2019_046	Betaglobin	Betoglobulin	Betatalassemi		BlueBird bio GmbH
ID2019_045	Keytruda	Pembrolizumab	Nyrecellekarsinom		MSD Norge AS
ID2019_044	Tecentriq	Atezolizumab	SCLC, 1L		Roche Norge AS
ID2019_043	Soliris	Eculizumab	Øyesykdom, NMOSD		Alexion Europe SAS/ Nordic AB
ID2019_040	Mayzent	Siponimod	SPMS		Novartis Norge AS
ID2019_038	Vyndagel	Tafamidis	transtyretin amyloidose polyneuropati -subgruppe		Pfizer AS
ID2019_036	Tecentriq	Atezolizumab	NSCLC - ny kombo.		Roche Norge AS
ID2019_035	Polivy	Polatuzumab Vedotin	DLBCL		Roche Norge AS
ID2019_030	Lucentis	Ranibizumab	Diabetisk retinopati		Novartis AS
ID2019_029	Vitrakvi	Larotrectinib	Solide tumorer med NTRK funk.+ kreft		Bayer AB
ID2019_028	Trogarza	Ibalizumab	HIV		Theratechnologies International Ltd.
ID2019_027	Gamifant	Emapalumab	Hemofagocytisk lymfohistiocytose		Novimmune B.V. /SOBI?
ID2019_026	Imbruvica	Ibrutinib	KLL - kombo		Janssen Cilag as
ID2019_025	Keytruda	Pembrolizumab	Kreft - hode - Hals		MSD
ID2019_024	Imnovid	Pomalidomid	Myelomatose - kombo		Celgene
ID2019_021	Soliris	Eculizumab	Myasthenia Gravis	20.06.2007	Alexion Europe SAS/ Nordic AB
ID2019_016	Imbruvica	Ibrutinib	Waldenströms makroglobulinemi		Janssen Cilag AS
ID2019_015	Dupixent	Dupilumab	atopisk eksem subgruppe		Sanofi- Aventis
ID2019_014	Lucentis	Ranibizumab	Retinopati- subgruppe		Novartis Norge AS
ID2019_013	Lonsurf	Trifluridine tipiracil	Kreft i magesekke		Les Laboratoires Servier
ID2019_012	Ultomiris	Ravulizumab	Paroksysmal nattlig hemoglobinuri		Alexion Europe SAS/ Nordic AB
ID2019_006	Onasemnogene abeparvove	Onasemnogene abeparvove	SMA		Novartis Norge AS
ID2019_004	Giapreza	Angiotensin-II	Lavt blodtrykk ved sjokk		La Jolla
ID2019_003	Enasidenib	Enasidenib	AML		Celgene
ID2018_132	Cyramza	Ramucirumab	Leverkreft		Eli Lilly Norge AS
ID2018_131	Doptelet	Avatrombopaq	Trombocytopeni		Dova Pharmaceuticals
ID2018_129	Talzenna	Talazoparib	Brystkreft	20.06.2019	Pfizer AS
ID2018_127	Opsumit	Macitentan	Lungesykdom		Janssen-Cilag AS
ID2018_126	Empliciti	Elotuzumab	Myelomatose - kombo		Bristol Myers Squibb
ID2018_115	Lojuxta	Lomitapid	Homozygot fam. Hyperkolestrolemi		Amryt Pharmaceuticals
ID2018_111	Orkambi	Lumacaftor og Ivacaftor	Cystisk fibrose - subgruppe		Vertex
ID2018_110	Kalydeco	Ivacaftor	Cystisk fibrose		Vertex
ID2018_109	Revlimid	Lenalidomid	Myelomatose kombo		Celgene
ID2018_106	Cufence	Trientin dihydroklorid	Wilson's sykdom	25.07.2019	Univar BV.
ID2018_104	Opdivo	Nivolumab	Metastatisk NSCLC ny kombo		Bristol Myers Squibb
ID2018_102	Orencia	Abatacept	Juvenil idiopatisk artritt	08.04.2019	Bristol Myers Squibb
ID2018_100	Palynziq	Pegvaliase	Føllings sykdom	03.05.2019	BioMarin International Limited
ID2018_099	Cemiplimab	Cemiplimab	Kutan plateepitelkarsinom	28.06.2019	Regeneron Ireland U.C.
ID2018_098	Turoktokog alfa pegol	Turoktokog alfa pegol	Hemofili A	20.06.2019	Novo Nordisk AS
ID2018_097	Keytruda	Pembrolizumab	NSCLC, 1.linje mono	? Har fått MT, men	MSD
ID2018_096	Ledaga	Klormetin	Kutan T-cellelymfom	03.03.2017	Actelion Registration Ltd/Helsinn
ID2018_095	Xyndari	L-glutamin	Sigdcelleanemi	Søkt reeks. Juni 201	Emmaus Medical Europe Ltd
ID2018_091	NovoSeven	Eptacog alfa	Glanzmanns trombocytomi ut	20.11.2018	Novo Nordisk AS
ID2018_088	Avacopan	Avacopan	Mikroskopisk polyangitt (MPA) Trukket- nytt virke		ChemoCentryx Ltd.
ID2018_081	Epidyolex	Cannabidiol	Lennox-gastauts syndrom/Dr.	19.09.2019	GW Research
ID2018_080	Rubraca	Rucaparib	Eggstokkreft	23.01.2019	Clovis Oncology UK Ltd. (
ID2018_078	Dexmedetomidine EVER PH	Deksmedetomidin	Sedasjon	02.03.2018	Ever Pharma GmbH
ID2018_077	Treosulfan	Treosulfan	Kondisjonering før HSCT	20.06.2019	Meda GmbH
ID2018_076	Mulpleta	Lusutrombopaq	Trombocytopeni	18.02.2019	Shionogi Ltd.
ID2018_069	Mabthera	Rituximab	Pemphigus vulgaris	11.03.2019	Roche Norge AS
ID2018_065	Onpatro	Patisiran	Amyloidose	27.08.2018	Alnylam UK Ltd.
ID2018_062	Vyndagel	Tafimidis	Amyloidose	16.11.2011	Pfizer AS
ID2018_061	Revolade	Eltrombopaq pegol	Alvorlig aplastisk anemi	Søkt MT - 0049 - inc	Novartis AS
ID2018_060	Dectova	Zanamivir	Influenza	26.04.2019	GlaxoSmithKline AS
ID2018_046	Macrilen	Macimorelin	Diagnostikk - veksthormonmæ	11.01.2019	Aertema Zentaris GmbH
ID2018_045	MabThera	Rituximab	Wegners	18.12.2018	Roche
ID2018_044	Lynparza	Olaparib	Brystkreft	08.04.2019	AstraZeneca
ID2018_042	Cabometyx	Kabozantinib	Leverkreft	12.11.2018	Ipsen Pharma

ID2018_041	Tafinlar/ Mekinist	Dabrafenib/ trametinib	NSCLC med BRAF- mutasjon	29.03.2017	Novartis AS
ID2018_033	Inotersen	Inotersen	hereditær (arvelig) transthyre	06.07.2018	Ionis Pharmaceuticals
ID2018_032	Mogamulizumab	Mogamulizumab	Kutan T-cellelymfom	22.11.2018	Kyowa Kirin
ID2018_028	Eravacycline	Eravacycline	Intraabdominal infeksjon	20.09.2018	Tetraphase
ID2018_026	Adcetris	Brentuximab	Hodgkins lymfom - subgruppe	06.02.2019	Takeda AS
ID2018_023	Lynparza	Olaparib	Ovariekreft	08.05.2018	AstraZeneca AS
ID2018_019	Keytruda	Pembrolizumab	HNSCC	04.09.2018	MSD
ID2018_018	Dexdor	Deksmedetomidin	Sedasjon	02.08.2018	Orion Pharma AS
ID2018_014	Erleada	Apalutamide	kastrasjonsresistent, ikke-met	14.01.2019	Janssen-Cilag AS
ID2018_007	Darzalex	Daratumumab	Myelomatose - ny kombo	31.08.2018	Janssen-Cilag AS
ID2018_001	Keytruda	Pembrolizumab	Blærekreft- for pasienter som ikke kan behandles	MSD	
ID2017_117	Rovalpituzumab	Rovalpituzumab	Lungekreft	Ikke søkt MT- nytt v	Abbvie AS
ID2017_109	Mepsevii	Vestronidase Alfa	Sly sykdom	23.08.2018	Ultragenyx
ID2017_103	Veraseal	Humant fibrinogen/trombin	Vevsylim	10.11.2017	Instituto Grifols S.A
ID2017_101	Truvada	Emtricitabin/Tenofovirdis	HIV-profylakse	18.08.2016	Gilead Sciences AB
ID2017_097	Besremi	Ropeginterferon alfa 2B	Polycytomia vera	15.02.2019	AOP Orphan Pharmaceuticals AG (2
ID2017_094	Bosulif	Bosutinib	KML	23.04.2018	Pfizer AS
ID2017_081	Sutent	Sunitinib	Nyrekreft	Trukket, indikasjon:	Pfizer
ID2017_080	Tookad	Padelporfin	Prostatakreft	10.11.2017	Steba
ID2017_077	Aranesp	Darbepoetin Alfa	Anemi subgruppe	Trukket, indikasjon:	Amgen AB Norge, Nuf
ID2017_076	Zubsolv	Buprenorfin/Naloxon	Opiodavhengighet	10.11.2017	Mundipharma AS
ID2017_072	Kisplyx	Lenvatinib	Nyreccellekarsinom	25.08.2016	Eisai AB
ID2017_071	Eteplirsen	Eteplirsen	Duchennes muskeldystrofi	Avslått	nytt virkest: Sarepta Therapeutics
ID2017_069	Zydelig	Idelalisib	KLL	Trukket- indikasjon:	Gilead Nordic AB
ID2017_068	Rubraca	Rucaparib	Eggstokkreft	24.05.2018	Clovis Oncology UK Ltd. (
ID2017_067	Blincyto	Blinatumomab	ALL	18.01.2019	Amgen AB Norge, Nuf
ID2017_061	Keytruda	Pembrolizumab	NSCLC , ny kombinasjon, 1 lin	04.09.2018	MSD
ID2017_044	Jakavi	ruxolitinib	Polycytomia vera	11.03.2015	Novartis
ID2017_038	Balimek	Binimetinib	Malignt melanom	Trukket, virkestoff t	Pierre-Fabre
ID2017_034	Nerlynx	Neratinib	Brystkreft	31.08.2018	Puma Biotechnology Ltd (
ID2017_022	Opdivo	Nivolumab	Kolorektalkreft	Trukket MT	Bristol Myers Squibb
ID2017_018	Ondexxya	Andexanet alfa	Reversering av faktor 10A- he	26.04.2019	Portola Pharmaceutical
ID2017_017	Orencia	Abatacept	Psoriasisartritt	25.07.2017	Bristol Myers Squibb
ID2017_010	Darzalex	Daratumumab	Myelomatose - ny kombinasj	28.04.2017	Janssen-Cilag A/S
ID2016_096	Xilonix	humant interleukin-1 alfa	Kolorektalkreft	Avslått- nytt virkest	Xbiotech Germany GmbH
ID2016_073	Venclyxto	Venetoclax	KLL	Søkt MT	Abbvie AS
ID2016_072	Tafinlar	Dabrafenib	NSCLC	26.08.2013	Novartis
ID2016_053	Arzerra	Ofatumumab	Refraktær KLL_ ny kombinasj	19.04.2010 samt fle	Novartis
ID2016_036	Obizur	Susoktokog alfa	Faktor VIII mangel	11.11.2015	Baxalta Innovation
ID2016_028	Zydelig/ Ofatumumab	Idelalisib	KLL	18.09.2014	Gilead Sciences int.
ID2016_005	Recentin	Cediranib	Ovariekreft	Trukket nytt virkest	AstraZeneca AS
ID2016_004	Coagadex	Koagulasjonsfaktor X (hum	Faktor X mangel	16.03.2016	Bio Pharma
ID2016_003	Halaven	Erubilin	Bløtvevsarkom	17.03.2011	Eisai AB
ID2016_002	Imbruvica	Ibrutinib	Ubehandlet KLL	21.10.2014	Janssen-Cilag
ID2015_036	Cyramza	Ramucirumab	Kolorektalkreft	19.12.2014	Eli Lilly
ID2015_031	Cyramza	Ramucirumab	Lungekreft	19.12.2014	Eli Lilly
ID2015_030	Portrazza	Necitumumab	Lungekreft	15.02.2016	Eli Lilly
ID2015_010	Imbruvica	Ibrutinib	Mb Waldenstrøm - mono	21.10.2014	Janssen-Cilag
ID2014_042	Xejula	Niraparib	Brystkreft	16.11.2017	Tesaro

Saksnummer: 192-19

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Sekretariatet for Bestillerforum RHF
Dato:	07.11.2019

ID2019_087 Canakinumab (Ilaris) Behandling av systemisk juvenil idiopatisk artritt (sJIA) etter behandlingssvikt eller intoleranse for anakinra (Kineret).

Legemiddelfirma Novartis har sendt inn et innspill om å avbestille et oppdrag gitt i Bestillerforum RHF. For hele innspillet se vedlegg.

Bakgrunn for oppdraget

Bestillerforum RHF behandlet 21.10.2019 et forslag om metodevurdering av canakinumab (Ilaris) til behandling av systemisk juvenil idiopatisk artritt (sJIA) etter behandlingssvikt eller intoleranse for anakinra (Kineret).

Forslaget ble mottatt av Sekretariatet for Nye metoder 05.07.2019 og var gjennom vanlig saksbehandlingsgang i forkant av møtet. Saksbehandling i forkant av møtet inkluderer en innspillrunde hos alle aktører i Nye metoder, inklusjon i nyhetsbrev og publisering på nyemetoder.no. Alle aktører har dermed anledning til å komme med innspill, og eventuelle innspill ble tatt med i saksdokumentene. En offentlig versjon av saksdokumentene samt protokollen fra møtet er tilgjengelig på nyemetoder.no.

Beslutningen ble:

Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for canakinumab (Ilaris) til behandling av systemisk juvenil idiopatisk artritt (sJIA) etter behandlingssvikt eller intoleranse for anakinra (Kineret).

Vedlegg:

Innspillskjema fra Novartis vedrørende avbestilling av oppdrag

Til: Nye Metoder

nyemetoder@helse-sorost.no

Kopi: Pål Rystrom (LIS)

Pal.Rydstrom@sykehusinnkjop.no

06. november 2019

Innspill til Sak 151-19 i Bestillerforum RHF fra 21.10.2019 om bestilling av Hurtig metodevurdering for Canakinumab

Novartis står som markedsføringsinnehaver av legemiddelet Ilaris® (canakinumab). Produktet mottok norsk markedsføringstillatelse 23. oktober 2009, for behandling av svært sjeldne sykdommer, og er godkjent for syv indikasjoner (CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF AOSD, sJIA og urinsyregikt). I følge tall fra Reseptregisteret, var det totalt 37 pasienter fordelt over alle syv indikasjonene som fikk behandling med Ilaris i Norge i 2018.

Mandag, 21. oktober 2019 bestemte Bestillerforum at det skal bestilles en hurtig metodevurdering for Ilaris (canakinumab) til behandling av systemisk juvenil idiopatisk artritt (sJIA) etter behandlingssvikt eller intoleranse for anakinra (Kineret). Beslutningen baserer seg på forslaget fra 05. juli 2019, innsendt av en lege ved sykehuset i Levanger/Helse Nord Trøndelag HF. Etter samtale med legen, ble Novartis opplyst om at bakgrunnen for forslaget var at han hadde en pasient som han ønsket å behandle med Ilaris. Forslaget ble sent fordi han hadde fått avslag på søknad om individuell refusjon.

Finansieringsansvaret for en rekke sjelden sykdommer, inkludert Ilaris, har blitt overført til de regionale helseforetakene (RHF), gjeldende fra 01.02.2019. Dette medførte at verken forhåndsgodkjent- eller individuell refusjon ble innvilget for overførte preparater. Mottatte søknader ble dermed avslått, inkludert søknaden fra legen ved sykehuset i Levanger. Avslaget ble oppfattet som om Ilaris ikke var tilgjengelig for pasienter lenger, nå som finansieringsansvaret er overført. Denne misforståelsen kommer også frem av forslaget, der legen skriver «*Canakinumab behandling er en metode som foreslås å komme i tillegg til dagens tilbud, men kun for pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig behandlingsrespons med anakinra eller ikke tolerere anakinra behandling grunnet bivirkninger.*» Samtidig påpeker søkeren at Ilaris faktisk har vært etablert praksis for behandling av sJIA, og fortsetter følgende: «*Dagens praksis ved fortsatt sykdomsaktivitet av sJIA er å prøve [...] og canakinumab (IL-1 hemmer).*». Samtidig som det kan anses som uheldig at legen ikke har tilgang til informasjonen som kreves for å forskrive Ilaris etter overføringen, har Sykehusinnkjøp, divisjon legemidler (LIS) og Novartis lagt til rette for at Ilaris fortsetter å være tilgjengelig for både gamle og nye pasienter.

På bakgrunn av overføringen av legemidlene for sjeldne sykdommer, informerte LIS om behov for en lovlig avtale for innkjøp av Ilaris, da produktet allerede er i bruk. Novartis hadde dialogmøtet med LIS 17. juni 2019, der LIS foreslo at Ilaris inngår i LIS2006 (TNF/BIO) anbudet, sammen med Kineret (anakinra). Samtidig som Novartis ikke mener at Ilaris, med syv godkjente indikasjoner, er et faglig likeverdig legemiddel, så er vi interessert i å finne løsninger for at pasienter får tilgang til gode behandlinger. Formålet med inkluderingen i anbudet er at pasienter som står på behandlingen eller som trenger behandlingen, skal ha tilgang. Novartis har derfor levert tilbud for forespurte produkter som inngår i LIS-2006, og legemiddelet er en del av «verktøykassa». Inngåelse i anbudet innebærer også publisering av en anbudsanbefalingen. Anbudsanbefalingen fører i praksis til en regulering av første- og andrelinjebehandling for pasienter med blant annet sJIA.

Novartis var dessverre ikke kjent med legens forslag om metodevurdering til Bestillerforum, og dialog med vår kontaktperson i LIS bekrefter at han heller ikke var informert om at et slikt forslag var sendt inn. Verken Novartis eller vår kontaktperson i LIS kunne derfor gi innspill til forslaget og informere om at det ikke er hindringer for å forskrive Ilaris per i dag, samt at legemiddelet er inkludert i LIS- 2006. Novartis ber derfor om at Bestilling nr ID2019_087 om hurtig metodevurdering for Ilaris (canakinumab) til behandling av systemisk juvenil idiopatisk artritt (sJIA) blir trukket, ettersom det er lagt til rette for at Ilaris er og fortsetter å være en del av dagens behandlingstilbud for sjeldne sykdommer.

Med vennlig hilsen

Veronica G. Gran
Head Market Access Norway
Novartis Norge AS

Nikolas Weise
Pricing & Market Access Manager
Novartis Norge AS