

Forslag om nasjonal metodevurdering

Viktig informasjon – se på dette først og husk å krysse av!

- Innsendte forslag til nasjonale metodevurderinger vil bli publisert i sin helhet. Har du informasjon du mener ikke kan offentliggjøres, ta kontakt med sekretariatet før innsending. **Forslagsstiller er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet (kryss av):**
- Forslagsstiller har fylt ut punkt 18 nedenfor: «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av):
- Dette skjemaet brukes for å sende inn forslag om metodevurdering på nasjonalt nivå i Nye metoder. Skjemaet gjelder ikke forslag om forskningsprosjekter. En metodevurdering er en type kunnskapsoppsummering, og for at en slik skal kunne utføres, behøves dokumentasjon eksempelvis fra gjennomførte kliniske studier. Manglende dokumentasjonsgrunnlag kan være en av årsakene til at Bestillerforum RHF ikke gir oppdrag om en metodevurdering.
- Hvis forslaget gjelder et medisinsk utstyr, er forlagsstiller kjent med dokumentet [Veiledende kriterier for håndtering av medisinsk utstyr i Nye metoder](#) (link) (kryss av):

Opplysninger om forlagsstiller

Navn/kontaktperson	Aasne Karine Aarsand
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Nasjonalt kompetansesenter for porfyrisykdommer (NAPOS)
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	aasne.aarsand@helse-bergen.no , porfyri@helse-bergen.no 55973170
Dato for innsending av forslag	12.01.24

Opplysninger om metoden som foreslås

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

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

Givlaari – effektiv behandling for akutte porfyrisykdommer med et alvorlig sykdomsforløp

E

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Givlaari et helt nytt behandlingsprinsipp for akutte porfyrissykdommer som reduserer og stabiliserer sykdomsaktivitet hos pasienter som har hyppige, alvorlige akutte porfyrianfall. Givlaari inneholder den aktive substansen givosiran, en dobbelstrenget RNA-sekvens, som hemmer det hastighetsregulerende enzymet i hemsyntesen og slik reduserer produksjonen av sykdomsmetabolitter i lever. Disse sykdomsmetabolittene forårsaker akutte anfall/akutte nevroviscerale kriser og andre sykdomsmanifestasjoner ved akutte porfyrissykdommer. ENVISION-studien har vist at Givlaari gir en signifikant reduksjon av årlig anfallsfrekvens og at det reduserer behovet for smertelindring med opioider og behandling med hemarginat hos pasienter med hyppige anfall. Effekten er raskt innsettende etter de første dosene. I tillegg viser klinisk erfaring at effekten vedvarer ved fortsatt behandling med Givlaari, at dosering kan justeres utfra sykdomsaktivitet/metabolske markører og at behandlingen kan seponeres når pasienten er i biokjemisk og klinisk remisjon. Det foreslås at Givlaari vurderes for bruk hos en liten undergruppe (<5-10 pasienter i Norge), karakterisert av alvorlig sykdomsfenotype med hyppige anfall og redusert helsetilstand, hvor eneste effektive behandlingsalternativ er levertransplantasjon.

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

Akutte porfyrissykdommer er en gruppe sjeldne arvelige metabolske sykdommer, karakterisert av akutte nevroviscerale anfall og omfatter sykdommene akutt intermitterende porfyri, porphyria variegata og hereditær koproporfyri. Sykdommene gir i liten subgruppe pasienter et svært alvorlig sykdomsløp i form av hyppige, repeterte akutte anfall og relaterte komplikasjoner. Et typisk akutt anfall er karakterisert av sterke, opioidkrevende magesmerter med ledsagende kvalme, oppkast og obstipasjon samt symptomer fra det autonome (alvorlige elektrolyttforstyrrelser, hypertensjon og takykardi m.m.), perifere (pareser, smertefulle perifere nevropatier) og sentrale nervesystemet (alvorlige krampeanfall, encefalopati, PRES etc.). Anfallene kan bli livstruende og langvarige. De fleste pasienter får i løpet av livet kun noen få anfall, men en liten undergruppe pasienter, vanligvis unge kvinner i fertil alder, får repeterte anfall som krever hyppige sykehusinnleggelse, gir kroniske symptomer og alvorlige følgetilstander. For denne lille undergruppen med alvorlige rammede pasienter er levertransplantasjon i dag eneste effektive behandlingsalternativ. Innføring av Givlaari vil kunne snu sykdomsforløpet for pasienter med et alvorlig sykdomsforløp, og sørge for at pasienten kan motta effektiv behandling på et tidlig tidspunkt slik at levertransplantasjon kan unngås.

Metoden fikk tidligere avslag i Beslutningsforum 27.09.2021, men vurderingen baserte seg da på innføring for hele pasientpopulasjonen. Det ble og kun gjennomført en forenklet vurdering som inneholdt vesentlige mangler. Metoden har i ettertid blitt innført både i Storbritannia og Sverige, der den er vurdert som kostnadseffektiv til tross for høy pris. Nye studier har også vist at behandlingsmål kan nås ved betydelig reduksjon i forbruk av legemiddel, dvs. ved individuell tilpassing av doseringshyppighet, noe som kan medføre betydelig reduksjon av kostnader. I tillegg har klinisk praksis fra land som har innført behandlingen, deriblant Sverige, vist at behandlingen kan avsluttet innen 2-4 år, selv om hos pasienter med langvarig kronisk sykdom.

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

Hovedproblemstillingen er å vurdere kostnadseffektivitet ved behandling av pasienter med et spesielt alvorlig sykdomsforløp. Studier og klinisk erfaringer viser at Givlaari gir en signifikant behandlingseffekt på den aktuelle pasientgruppen, og Givlaari har nylig blitt vurdert som kostnadseffektivt i Storbritannia og Sverige.

Patient – Pasienter med akutt porfyrisykdom og et alvorlig sykdomsforløp med repeterte alvorlige akutte porfyrianfall som krever gjentatte sykehusinnleggelses og gir kroniske symptomer. Dette gjelder per i dag en liten selektert pasientgruppe, i hovedsak unge kvinner i fertil alder.

Intervention – Givlaari er en behandling som gis i en tidsperiode der porfyrisykdommen har høy sykdomsaktivitet, og pasienten er inne i et alvorlig sykdomsforløp. Behandlingen må skreddersys/tilpasses pasientene individuelt utfra fortløpende evalueringer av effekten. Når behandlingsmålet er oppnådd, dvs. at pasientene er kommet inn i en stabil biokjemisk og klinisk fase uten residiverende anfall, avsluttes behandlingen.

Comparator – Sporadiske akutte anfall behandles med symptomatisk behandling/støttebehandling og hemarginat. For pasienter med residiverende anfall finnes det ingen effektiv behandling tilgjengelig i Norge i dag. Enkelte pasienter behandles med off-label profylaktisk hembehandling, som har lite effekt på anfallsraten og kroniske symptomer og som i tillegg er assosiert med komplikasjoner som jernavleiring i leveren, infeksjoner og tap av venøs tilgang. Levertransplantasjon er i dag eneste effektive behandling for pasienter med repeterte alvorlige anfall.

Outcome – 1) Opphør av porfyrianfall eller markant reduksjon i årlig anfallsrate.
 2) Opphør av, eller markant redusert behov for, gjentatte sykehusinnleggelses.
 3) Økt funksjonsnivå/-evne, livskvalitet og arbeidsevne.
 4) Reduksjon i opioid analgetikaforbruk.
 5) Redusert forbruk av hemarginat og dermed risiko for langtidskomplikasjoner forårsaket av langvarig høyt forbruk av hemarginat
 6) Unngå levertransplantasjon og komplikasjoner knyttet til levertransplantasjon.

Det foreslås følgende start- og stopp-kriterier:

Kriterier for oppstart:

- Pasient > 12 år med bekreftet diagnose
- ≥ 4 anfall som krever sykehusinnleggelse i løpet av de siste 12 månedene med signifikant forhøyede sykdomsmarkører (urin ALA og PBG), etter vurdering hos spesialist med erfaring med sykdommene/i samråd med NAPOS

Stoppkriterier: Behandlingen evalueres fortløpende hver 3.-6. måned med hensyn til klinisk og biokjemisk effekt, i samråd med porfyrispesialist.

- Når pasienten har oppnådd stabil klinisk og biokjemisk remisjon, kan behandlingen avsluttes. Erfaring fra blant annet Sverige viser at, avhengig av sykdomsaktivitet og varighet av repeterte akutte anfall, er behandlingstiden beregnet til 2-4 år
- Manglende eller begrenset effekt på anfallsrate etter 6 måneder med behandling
- Manglende compliance eller ikke-tolererbare bivirkninger

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

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

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

Dersom Givlaari innføres vil den kunne erstatte levertransplantasjon som per i dag er eneste alternativ for hardt rammede, vanligvis, unge pasienter som opplever residiverende alvorlige porfyrianfall. Hemarginat er symptomatisk behandling ved akutte porfyrianfall, men har ingen effekt på de bakenforliggende mekanismer, i motsetning til Givlaari. Off-label hemarginat som profylakse ved residiverende akutte anfall er ikke anbefalt på grunn av liten/manglende effekt, og fordi det fører til langtidskomplikasjoner som jernavleiring i leveren med risiko for påfølgende fibrose/cirrhose. Pasienter som får hyppige hem-infusjoner har behov for veneport/sentralt venøst kateter, noe som medfører risiko for alvorlige infeksjoner. Venøs betennelse/fibrose som gir tap av venetilgang, kan gjøre det vanskelig å senere få en levertransplantasjon.

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

Eventuelle kommentarer til bruken av metoden:

Metoden er ikke tatt i bruk i Norge, men i mange andre land.

7. Hva omfatter metoden som foreslås (flere kryss mulig)?

- Legemiddel
- Medisinsk utstyr som er CE-merket*

*Angi klassifisering og bruksområde:

- Medisinsk utstyr som ikke er CE-merket
- Prosedyre

- Screening
- Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud
- Organisatorisk oppsett av helsetjenesten
- Annet (beskriv)

8. Finansieringsansvar Ja Nei
- Har spesialisthelsetjenesten et finansieringsansvar for metoden i dag?
- Vil spesialisthelsetjenesten kunne få finansieringsansvar for metoden?

Eventuelle kommentarer:

Legemidlet er allerede godkjent og tatt i bruk i flere andre land i Europa som Storbritannia, Sverige, Tyskland, Frankrike, Nederland, Belgia, Luxemburg, Italia og Spania. I Norge er behandlingen aktuell kun for en liten undergruppe med alvorlig sykdomsfenotype.

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

Angi eventuelt hvilke og kommenter eventuelt behov for endringer:

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

Angi eventuelt type strålekilde, utstyr og stråleeksponering:

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

Akutte porfyrisykdommer er arvelige metabolske sykdommer som påvirker mange ulike organer, og pasientene behandles og følges opp tverrfaglig med involvering av ulike fagområder som gastroenterologi, hematologi, nevrologi, nefrologi, smertespesialister med flere. Givlaari er utviklet spesielt for behandling av pasienter med akutt porfyrisykdom med alvorlig sykdomsfenotype. Alvorlig akutt porfyrisykdom medfører betydelig sykdomsbyrde og har stor innvirkning både på pasientens og pårørendes liv.

12. Hvilke aspekter er relevante for metodevurderingen? (flere kryss mulig)

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

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Givlaari bør vurderes for en liten undergruppe, vanligvis unge pasienter med hyppige og alvorlige akutte porfyriforfall og som har nedsatt funksjons- og arbeidsevne, kroniske smerter og redusert livskvalitet som en direkte konsekvens av porfyrisykdommen. Studier viser at dersom man hos pasienter som er tidlig i et slikt alvorlig forløp, starter opp med Givlaari, kommer effekten raskere enn hos pasienter som har hatt repeterte anfall og kroniske smerter i mange år før oppstart. Behandling bør derfor vurderes i tidlig fase av et forløp med residiverende anfall (4 alvorlige anfall/år evt. 2 alvorlige anfall/siste 6 måneder). Etter at Givlaari er kommet som et nytt og ikke-invasivt behandlingsalternativ, har pasienter i Norge fått avslag på levertransplantasjon, da Givlaari har vært ansett å være førstevalgsbehandling. Dette betyr at denne alvorlige syke pasientgruppen i praksis nå står uten et reelt behandlingstilbud.

Forventet effekt

Studier har vist at Givlaari gir en betydelig og signifikant reduksjon i antall årlige porfyrianfall, og at mange pasienter blir helt anfalls- og symptomfrie. Givlaari gir en reduksjon i nivåene av sykdomsmarkørene ALA og PBG i urinen som igjen gir lavere risiko for påvirkning av ulike organsystemer som lever, nyrer, nervesystemet, blodkar etc. I tillegg er det rapportert en signifikant reduksjon av behov for opioid smertelindring og forbedring av funksjonsevne og livskvalitet.

Sikkerhet og bivirkninger

Det er generelt rapportert lite og milde bivirkninger ved bruk av Givlaari. Registrerte bivirkninger er stort sett lokale reaksjoner på injeksjonsstedet, kvalme og fatigue. Det er også rapportert forhøyede leververdier, nyrepåvirkning og hyperhomocysteinemi.

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

NAPOS estimerer at denne metoden er aktuell for

1. Vært utredet/er under utredning for levertransplantasjon (1-2 pasienter i Norge)
2. Alvorlig sykdomsforløp (<5 pasienter i Norge)

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Givlaari er et kostbart legemiddel, og de ressursmessige konsekvensene må vurderes opp mot helsegevinst (kost-nytte analyser). I disse vurderingene må det også inkluderes kostnadsvurderinger av levertransplantasjon som er eneste effektive behandlingsalternativ for denne selekterte pasientgruppen per i dag. Levertransplantasjon er et invasivt inngrep som innebærer risiko for komplikasjoner og krever livslang behandling og oppfølging. I tillegg har denne pasientgruppen, dersom ubehandlet, hyppige og langvarige innleggelser på sykehus pga. akutte porfyrianfall som også medfører et betydelig ressursbruk i helsetjenesten, kroniske smerter, langtidskomplikasjoner samt redusert arbeidsevne/uførhet.

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

Metodevurderinger fra Storbritannia og Sverige:

- National Institute for Health and Care Excellence. Givosiran for treating acute hepatic porphyria <https://www.nice.org.uk/guidance/hst16/documents/final-evaluation-determination-document>.
- Tanvårds- och läkemedelsförmåndsverket. Givlaari (givosiran) Underlag för beslut om subvention. https://www.tlv.se/download/18.113dd8531817fd054368e176/1656405005955/bes220616_givlaari_3236-2021_underlag.pdf

Sentrale nyere studier:

- Ventura P, Bonkovsky HL, Gouya L, et al. Efficacy and safety of givosiran for acute hepatic porphyria: 24-month interim analysis of the randomized phase 3 ENVISION study. Liver Int. 2022 Jan;42(1):161-172.
- Kuter DJ, Bonkovsky HL, et al. Efficacy and safety of givosiran for acute hepatic porphyria: Final results of the randomized phase III ENVISION trial. J Hepatol. 2023 Nov;79(5):1150-1158.
- Poli A, Schmitt C, Moulouel B, et al. Givosiran in acute intermittent porphyria: A personalized medicine approach. Mol Genet Metab. 2022 Mar;135(3):206-214. doi: 10.1016/j.ymgme.2022.01.002.

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

Alnylam Pharmaceuticals.

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

Markedsføringstillatelse for Givlaari ble gitt den 02.03.2020 for behandlingen av akutt hepatisk porfyri (AHP) av ungdommer fra 12 års alderen og oppover og voksne.

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

Flere land i Europa, inkludert Storbritannia og Sverige, har vurdert metoden som kostnadseffektiv og har tatt den i bruk.

I NICE sin vurdering er det hentet inn supplerende opplysninger fra porfyrispesialister, klinikere og pasientorganisasjoner for å belyse alvorlighetsgrad, kartlegging av behandlingsbehov, bruk av komparator og modeller for å vurdere helsegevinst og innvirkning på funksjons- og arbeidsevne og livskvalitet. Dette har gjort det mulig for NICE å skaffe et tilstrekkelig beslutningsgrunnlag i spørsmål som SLV i sin tidligere forenklede metodevurdering ikke anså å være mulig å vurdere.

Nyere studier har vist at doseringshyppigheten av Givlaari kan skreddersys individuelt utfra behandlingsresponsen. Dette kan føre til betydelig reduksjon i antall doser som er nødvendig og dermed betydelig reduserte legemiddelkostnader (Poli 2022). Basert på klinisk erfaring vedvarer effekten av Givlaari selv om doseringshyppigheten trappes ned og seponeres. Klinisk erfaring tyder på at behandling med Givlaari kan avsluttes etter en begrenset tidsperiode når behandlingsmålet er nådd.

Standard dosering er 2,5 mg/kg (1 ampulle) subcutant (sc) x 1 per måned. Mange av pasientene i målgruppen har lav BMI - hvilket betyr at dosering av mer enn 1 ampulle er usannsynlig, og det er også forsøkt noe lavere eller nedrunding inntil 10% for tilpassing i forhold til ampullestørrelse (Poli 2022, Ventura 2022). Dette fører til reduserte kostnader sammenlignet med det som tidligere er beregnet av SLV.

Givlaari er kun aktuelt hos pasienter med en svært aktiv porfyrisykdom og dersom pasienten har kommet inn i en fase med høy sykkelighet. Hos de fleste varierer sykdomsforløpet gjennom livet, noe som kan skyldes hormonelle forhold eller andre faktorer som ofte kan være vanskelig å identifisere. Over tid er det sett at anfallsfrekvensen går kraftig ned eller opphører helt. Behov for livslang behandling med Givlaari er derfor usannsynlig, og erfaring fra andre land er at behandlingen kan avsluttes etter 2-4 år.

18. Interesser og eventuelle interessekonflikter

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

Det foreligger ingen interessekonflikter.