

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	Tor-Einar Svae
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Octapharma A.S Industrivegen 23 2069 Jessheim
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	tor-einar.svae@octapharma.com Tlf. +436649104610
Dato for innsending av forslag	18. mars 2020

Opplysninger om metoden som foreslås

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

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

Humanfibrinogen (Fibryga) - Indikasjon I.

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Fibryga til bruk i: behandling og perioperativ profylakse av blødning hos pasienter med medfødt hypo- eller afibrinogenemi med blødningstendens.

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

For at begge de godkjente indikasjonene for Fibryga skal være gyldig. Et metodevarsel for Humanfibrinogen (Fibryga) - Indikasjon II (substitusjonsbehandling ved ukontrollerte, alvorlige blødninger hos pasienter med ervervet fibrinogenmangel) eksisterer allerede – se ID2019_091. Disse bør samkjøres. Riktig ordlyd på indikasjon II er imidlertid: som komplementær behandling til håndtering av ukontrollert, alvorlig blødning hos pasienter med ervervet hypofibrinogenemi under kirurgisk inngrep. Uten en metodevurdering av begge de to indikasjonene godkjent for Fibryga, kan ikke Octapharma delta i anbud gjennom Sykehusinnkjøp for fibrinogenkonsentrater.

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.*

Ved siden av Fibryga er to fibrinogenprodukter (B02BB01) registrert i Norge, Riastap og Fibclot. Begge disse to produktene er godkjent til bruk i medfødt, men ikke i ervervet, fibrinogenmangel. Riastap har ikke noe metodevarsel, mens det eksiterer allerede et varsel for Fibclot (ID2017_052). Alt fibrinogen som brukes i Norge, selges gjennom en nasjonal avtale med Sykehusinnkjøp basert på anbud. Det antas at mindre enn 5 pasienter med medfødt fibrinogenmangel bruker fibrinogen i Norge hvert år (<http://www.reseptregisteret.no/> og https://sjeldnediagnoser.no/docs/PDF/Diagnosefoldere/2017/Koagulasjonsfaktor_I-mangel_2018.pdf), mens bruken til ervervet firbinogenmangel trolig ligger på i overkant av 600 pasienter pr. år (hovedsakelig til blødninger ved hjertekirugi, etter fødsel, ved mage/tarm-blødninger eller traumer). Fibryga kan sammenlignes med Riastap og Fibclot i medfødt fibrinogenmangel, men disse produktene har ikke avsluttet noen kliniske studier i ervervet fibrinogenmangel som kan gi grunnlag for en slik sammenligning. Både kryopresipitat og plasma brukes til substitusjonsterapi i fibrinogenmangler. I begge de kliniske studiene med Fibryga i ervervet fibrinogenmangel ble kryopresipitat brukt (se nedenfor). Kryopresipitat brukes imidlertid ikke i Norge, mens noe Octaplasma trolig brukes som fibrinogenerstatning (spesielt i traumer), men dette er ikke noen god comparator. Følgelig vil det være mulig å sammenligne Fibryga med Riastap og Fibclot i medfødt fibrinogenmangel, men at det vil bli vanskelig å finne en relevant comparator for Fibryga i ervervet fibrinogenmangel relevant for Norge. Basert på de erfaringer vi har med Fibryga og bytter fra Riastap og/eller Fibclot, er det å anta at disse produktene er like i klinisk bruk, men noe forskjellige med hensyn til praktisk klinisk bruk.

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

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

I 2019 brukte Norge totalt 2.682 g fibrinogen til substitusjonbehandling i ulike typer fibrinogenmangler, derav 2.368 g Riastap og 314 g Fibclot. Riastap har dominert det norske markedet i mange år, mens Fibclot er et relativt nytt produkt. Det er å anta at over 2.400 g av dette fibrinogenet ble brukt i en indikasjon Riastap of Fibclot ikke har i dag (off-label). Anbudene igjennom Sykehusinnkjøp skiller ikke i dag mellom de to indikasjonen. I dag er det kun pris pr. gram fibrinogen og antatt dose i medfødt fibrinogenmangel som skiller produktene i anbudet. Derfor er det viktig at også Fibryga får en metodevurdering i medfødt fibrinogenmangel for å kunne delta i fremtidige anbud. Firbyga kommer i tillegg til dagens tilbud, men i tillegg vil Fibryga ha den indikasjonen som er relevant for nesten alle de pasientene i Norge som behandles med fibrinogenkonsentater.

- | | | |
|---|-------------------------------------|-------------------------------------|
| 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 type="checkbox"/> | <input checked="" 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 type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Hvis ja – metode er tatt i bruk i klinisk praksis | <input 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 checked="" type="checkbox"/> |

Eventuelle kommentarer til bruken av metoden:

En hurtigmetodevurdering er å anbefale.

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

- | | |
|------------------------------------|-------------------------------------|
| Legemiddel | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Medisinsk utstyr som er CE-merket* | <input type="checkbox"/> |

*Angi klassifisering og bruksområde:

- | | |
|---|--------------------------|
| Medisinsk utstyr som <u>ikke</u> er CE-merket | <input type="checkbox"/> |
| Prosedyre | <input type="checkbox"/> |
| Screening | <input type="checkbox"/> |
| Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud | <input type="checkbox"/> |
| Organisatorisk oppsett av helsetjenesten | <input type="checkbox"/> |
| Annet (beskriv) | <input type="checkbox"/> |

8. Finansieringsansvar Ja Nei

- | | | |
|--|-------------------------------------|--------------------------|
| Har spesialisthelsetjenesten et finansieringsansvar for metoden i dag? | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Vil spesialisthelsetjenesten kunne få finansieringsansvar for metoden? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Eventuelle kommentarer:

Bruken av Fibryga i denne metoden kan skje både i sykehus og hjemme, men behandlingen vil alltid skje i samråd med spesialist i faget hematology ved et norsk sykehus.

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

- | | | |
|--|--------------------------|-------------------------------------|
| | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
|--|--------------------------|-------------------------------------|

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?))

Denne metoden gjelder fagområdet hematologi og pasienter med medfødt fibrinogenmangel, og den får ingen konsekvenser for f.eks. personell eller pårørende.

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

Medfødt fibrinogenmangel er en svært sjelden, men alvorlig, mangelsykdom som kan føre til livstruende blødninger dersom de ikke behandles med et fibrinogenkonsentrat. Ved riktig bruk av fibrinogenkonsentrater kan disse pasientene leve et normalt liv. Det finnes ikke noe alternativ behandling til fibrinogenkonsentrater i disse pasientene.

Forventet effekt

Den kliniske effekten av Fibryga i medfødt fibrinogenmangel er dokumentert gjennom to kliniske prøvninger – FORMA-01 (NCT01575756) og FORMA-02 (NCT02267226) – med tilsammen 47 [n = henholdsvis 22 and 25 (13 i en interim report)] pasienter med hypo- eller afibrinogenemi, både til behandling ved blødninger og kirurgi. I FORMA-01 ble Riastap brukt som comparator for å demonstrere bioekvivalens. Begge studiene danner grunnlaget for godkjenningen av Fibryga i Norge og er derfor en del av SPC, og begge studiene er publisert:

FORMA-01: Ross C, et al. Pharmacokinetics, clot strength and safety of a new fibrinogen concentrate: randomized comparison with active control in congenital fibrinogen deficiency. J Thromb Haemost 2018; 16:253-61

FORMA-02: Lissichkov T, et al. Fibrinogen concentrate for treatment of bleeding and surgical prophylaxis in congenital fibrinogen deficiency patients. J Thromb Haemost 2020; DOI:10.1111/jth.14727

Sikkerhet og bivirkninger

Fibryga er et plasmaderivert humant fibrinogenkonsentrat. Produksjonprosessen som brukes, inneholder både et virusinaktiverings- (kjemikalier – solvent/detergent metode) og virusfjerningssteg (20 nm virusfilter):

Produktdetaljer: Schulz PM, et al. Biochemical characterization, stability, and pathogen safety of a new fibrinogen concentrate (fibryga®). Biologicals 2018; 52:72-7

Sikkerheten og bivirkningene av Fibryga i medfødt fibrinogenmangel er dokumentert gjennom de samme to kliniske prøvninger – FORMA-01 (NCT01575756) og FORMA-02 (NCT02267226). Begge studiene danner grunnlaget for godkjenningen av Fibryga i Norge og er derfor en del av SPC, og begge studiene er publisert (se ovenfor).

I tillegg er sikkerheten og bivirkningene av Fibryga i ervervet fibrinogenmangel dokumentert gjennom de to kliniske prøvingene FORMA-05 (EudraCT Number 2016-003749-27) og FIBRES (NCT03037424) med tilsammen 393 (n = henholdsvis 21 and 372) pasienter. FORMA-05 er også en del av grunnlaget for godkjenningen av Fibryga i Norge og er derfor en del av SPC, mens begge studiene er publisert:

FORMA-05: Roy A, et al. Efficacy of fibrinogen concentrate in major abdominal surgery – a prospective, randomized, controlled study in cytoreductive surgery for pseudomyxoma peritonei. J Thromb Haemost 2020; 18:352-63

FIBRES: Callum J, et al. Effect of fibrinogen concentrate vs cryoprecipitate on blood component transfusion after cardiac surgery – the FIBRES randomized clinical trial. JAMA 2019; 322:1966-76

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

≤ 5 for denne metoden (se ovenfor).

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Fibryga vil ikke medføre noen konsekvenser for ressursbruken i norsk helsevesen.

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

Se ovenfor.

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

MT-innehaver og produsent
 Octapharma AB
 Lars Forsells gata 23
 112 75 Stockholm
 Sweden

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

Godkjent 22. juni 2017 for denne metoden.

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

I et møte med Legemiddelverket i Oslo 10. mars 2020, ble Octapharma anbefalt å søke om et metodevarsel i medfødt fibrinogenmangel (indikasjon I) for å komplettere det allerede pågående prosessen for ervervet fibrinogenmangel (indikasjon II; ID2019_091).

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.)

Tor-Einar Svae er ansatt av Octapharma.