

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	Lidziya V. Ulvenes
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Takeda Norge AS
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	Lidziya.ulvenes@takeda.com
Dato for innsending av forslag	09.06.2022

Opplysninger om metoden som foreslås

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

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

Takhzyro (lanadelumab) for routine prevention of recurrent attacks of hereditary angioedema (HAE)

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Lanadelumab er indisert til langtidsprofylakse av arvet angioødem, og er selvadministrerende medisin gjennom en subkutan injeksjon.

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

I den opprinnelige metodevurderingen av Takhzyro (ID2018_093) konkluderte Legemiddelverket med at sammenlignet med datidens standardbehandling C1-INH, Takhzyro kunne ha **klinisk relevante forskjeller i anfallsrate og tid til første anfall etter dag 0, til fordel for lanadelumab**, selv om det ikke var mulig å etablere størrelsen på relativ effekt grunnet blant annet forskjeller i studiedesignet og kun 11 pasienter i C1-INH studien.

In Oktober 2021 ble et nytt forebyggende behandling for HAE besluttet innført i Norge – Orladeyo (ID2021_048). Orladeyo er også den eneste forebyggende behandlingen som tilbys i Norsk spesialisthelsetjeneste gjennom HAE anbudet (LIS 2099a), og er dermed et nytt standardbehandling for langtidsprofylakse av HAE. Per i dag får rundt 30 pasienter langtidsforebyggende behandling med Orladeyo.

Effekt og sikkerhet av Orladeyo var evaluert i en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert fase III studie (APeX-2), og langtidsdata foreligger. På samme måte har Takhzyro publisert langtidsdata der effekt og sikkerhet var opprettholdt gjennom 96 uker. Kliniske studier av Takhzyro og Orladeyo er sammenlignbare både ift studiedesign og pasientpopulasjonen.

Gitt den nye tilkomne evidensen og en ny etablert forebyggende behandling, ber Takeda om en ny kostnadseffektivitetsevalueringen der Takhzyro sammenlignes mot den nye standardbehandlingen - Orladeyo. Denne evalueringen vil dekke evidensgapet som har vært på dette området.

HAE er en sjeldent sykdom med stor variasjon i symptomer og anfall. Det er avgjørende at Norske HAE pasienter får en behandling tilpasset deres individuelt sykdomsbilde og er likeverdige med behandlingstilbudet til HAE pasienter i andre Nordiske land.

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.*

Patient: HAE er en meget sjelden tilstand. Det er i dag diagnostisert om lag 130 personer med HAE i Norge. Median alder ved debut er anslått å være rundt 25 år. Et mindre antall av pasienter har hyppige hevelser, og kan dermed være aktuelle for forebyggende behandling. Det anslås at rundt 30 pasienter i Norge ville være aktuelle for langtidsforebyggende behandling.

Intervetion: Takhzyro er indisert for rutinemessig forebygging av residiverende anfall av HAE hos pasienter som er 12 år eller eldre. Rundt 30 pasienter vil ha behov for denne behandlingen. Takhzyro administreres som injeksjon hjemme hver 14 dag. Ved en god effekt kan intervallet økes.

Komparator: Orladeyo er indisert for rutinemessig forebygging av residiverende anfall av HAE hos pasienter som er 12 år eller eldre. Orladeyo er en tablett som tas daglig.

Outcome: Det finnes ikke noen direkte sammenligninger mellom Takhzyro og Orladeyo. Likevel er studiene der effekten og sikkerheten av disse behandlingene var evaluert, av god kvalitet, er sammenlignbare både i forhold til studiedesignet og pasientpopulasjoner, og danner et godt evidensgrunnlag for etablering av størrelsen på relativ effekt gjennom indirekte sammenligninger. Dette danner også et godt grunnlag for kostnadseffektivitetsvurderingen. Endepunkter som var rapportert i begge studier er:

- HAE attack rate at 28 days
- ≥90% Reductions in the number of monthly HAE attacks

*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?)

For pasienter med hyppige hevelser kan det være aktuelt å gi fast, forebyggende behandling. Dette reduserer anfallshyppigheten hos de aller fleste, og enkelte pasienter kan bli helt anfallsfrie under behandlingen. Hevelser kan imidlertid likevel oppstå, slik at det er viktig at man har anfallsmedisin tilgjengelig selv om man bruker langtidsforebygging.

Orladeyo er den eneste forebyggende behandlingen som er inkludert i LIS 2099a anbudet som startet 01.04.2022 og vil være til 30.03.2023.

Berotrastat (Orladeyo) ble innført Desember 2021 hos voksne og ungdom i alderen 12 år og eldre, med tilbakevendende alvorlige anfall av arvet angioødem (HAE), som ikke tåler eller ikke beskyttes tilstrekkelig med annen forebyggende behandling, eller pasienter som ikke ivaretas tilfredsstillende med gjentatt akuttbehandling. Pasienten skal ha minst 1 alvorlig anfall per uke ved oppstart av behandlingen og antall anfall skal reduseres med minimum 50 % ila 3 måneder.

Regelmessig tilførsel av C1-INH-konsentrat (Berinert/Cinryze/Ruconest) 1-3 ganger i uken kan ha svært god forebyggende effekt. Ulempen er at det må gis intravenøst, og at det krever grundig opplæring og trening for å selv kunne gjennomføre behandlingen.

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 type="checkbox"/>
Et nytt bruksområde, eller en ny indikasjon for en etablert metode	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
En sammenligning mellom flere metoder	<input type="checkbox"/>	<input 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 type="checkbox"/>

Eventuelle kommentarer til bruken av metoden:

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?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vil spesialisthelsetjenesten kunne få finansieringsansvar for metoden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Eventuelle kommentarer:

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

Angi eventuelt hvilke og kommenter eventuelt behov for endringer:

Det finnes ingen nasjonale behandlingsretningslinjer for HAE, kun europeiske retningslinjer som ble oppdatert i 2021. Takhzyro er en av behandlingene som anbefales for langtidsprofylakse: *“Taken together, this guideline recommends any of the three medications for the first-line long-term prophylactic treatment of patients with HAE-1/2, ie, plasma-derived C1-INH, lanadelumab and berotralstat, based on the results of randomized controlled clinical trials.»*

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/all.15214>

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?))

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

HAE er en sjelden og potensielt livstruende sykdom. Akutte hevelser i svelg og hals kan forløpe fatalt på grunn av luftveisobstruksjon, og mortaliteten hos udiagnostiserte/ubehandlede pasienter kan være 30 %. I tillegg vil pasienter som ikke får adekvat behandling for sykdommen ha svært nedsatt livskvalitet på grunn av smertefulle anfall, hyppige sykehusinnleggelses og angst for livstruende anfall.

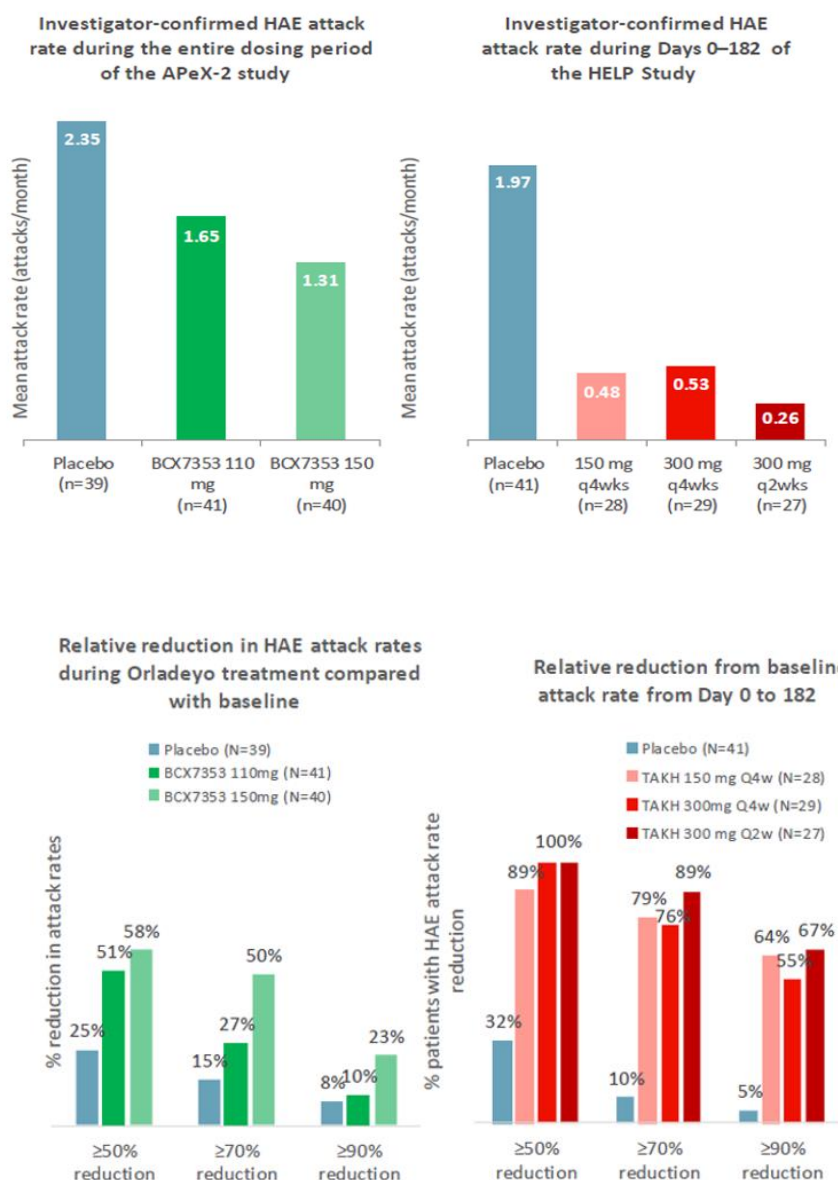
Forventet effekt

HELP: Takhzyro demonstrerte en signifikant reduksjon i månedlig anfallsrate ved uke 26 (gjennomsnittlig attackrate per måned 0.26 vs 1.97 Takhzyro vs placebo (justert $P < .001$)). Alle pasienter (100%) oppnådde en $\geq 50\%$ reduksjon i HAE angrep utover behandlingsperiode; og 67% av pasienter oppnådde en $\geq 90\%$ reduksjon i HAE angrep.

HELP OLE studie: gjennomsnittlig attackrate per måned var redusert med 87.4% sammenlignet med baseline i uke 96. Majoriteten (96.6%) oppnådde en $\geq 50\%$ reduksjon i HAE angrep utover behandlingsperiode; og 75.5% av pasienter oppnådde en $\geq 90\%$ reduksjon i HAE angrep.

APEX-2: Orladeyo demonstrerte en signifikant reduksjon i månedlig anfallsrate ved uke 28 (gjennomsnittlig attackrate per måned 1.31 vs 2.35 Orladeyo vs placebo (justert $P < .001$)). 58 % av pasienter oppnådde en $\geq 50\%$ reduksjon i HAE angrep utover behandlingsperiode; og 23% av pasienter oppnådde en $\geq 90\%$ reduksjon i HAE angrep.

APEX langtidsdata: gjennomsnittlig attackrate per måned var redusert til 0.8 sammenlignet med baseline i uke 96.



Sikkerhet og bivirkninger

Sikkerhet av Takhzyro er god, og forekomst av bivirkninger var sammenlignbar med placebo. Sikkerhetsprofilen er sammenlignbar med Orladeyo.

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Det er estimert rundt 30 pasienter som vil ha behov for langtids forebyggende behandling i Norge.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Takhzyro er en selvadministrert behandling på lik linje med Orladeyo. Budsjettkonsekvenser bør vurderes i lys av en helseøkonomisk evaluering og etablert relativ effekt.

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

Banerji A, Riedl MA, Bernstein JA, et al. Effect of lanadelumab compared with placebo on prevention of hereditary angioedema attacks: a randomized clinical trial. JAMA. 2018;320(20):2108-2121.

Banerji A, Bernstein JA, Johnston DT, et al. Long-term prevention of hereditary angioedema attacks with lanadelumab: the HELP OLE study. Allergy. 2021. Online ahead of print.

Zuraw B, Lumry WR, Johnston DT, et al. Oral once-daily berotralstat for the prevention of hereditary angioedema attacks: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. J Allergy Clin Immunol. 2021;148(1):164-172 e169.

Wedner HJ, Aygoren-Pursun E, Bernstein J, et al. Randomized trial of the efficacy and safety of berotralstat (BCX7353) as an oral prophylactic therapy for hereditary angioedema: results of APeX-2 through 48 weeks (Part 2). J Allergy Clin Immunol Pract. 2021;9(6):2305-2314 e2304.

Farkas H, Stobiecki M, Peter J, et al. Long-term safety and effectiveness of berotralstat for hereditary angioedema: the open-label APeX-S study. Clin Transl Allergy. 2021;11(4):e12035.

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

Takeda Norge AS

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

MT var utstedt i 2018.

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

Takhzyro fikk negativ beslutning om innføring i Norsk klinisk praksis ved flere anledninger. Avslag var begrunnet med manglende evidens og for høy pris. I dag har det kommet en ny standardbehandling. Langtidseffekter og sikkerhet av både Takhzyro og Orladeyo har nå blitt kjent og publisert. En ny helseøkonomisk analyse vil dermed dekke det gapet man hadde når det gjelder evidens av relativ effekt av Takhzyro behandling. En ny metodevurdering vil gi grunnlaget for en beslutning som baserer seg på de tre prioriteringskriteriene fastsatt av Stortinget og gi et godt grunnlag for en faglig forankret beslutning.

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.)

Takeda Norge AS er markedsføringsinnehaver av Takhzyro.