

# 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 17 nedenfor «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av):
- Dette skjema brukes for å sende inn forslag om metodevurdering på nasjonalt nivå i Nye metoder. Skjema 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):

Oecona AS/GMP Orphan

Navn på kontaktperson:

Eivind Jørgensen (Oecona AS)

Telefonnummer:

969 06 294

E-postadresse:

Eivind@oecona.no

Dato og sted:

Oslo 16. august 2018

1. Forslagstillers tittel på forslaget:\*

\*Denne kan endres under den videre behandlingen i systemet

Hurtig metodevurdering Cuprior

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Wilson's sykdom er en autosomal recessiv arvelig defekt i kobbermetabolismen. Prevalens omlag 1 per 30 000 innbyggere. Sykdommen fører til nekrose og fibrose i lever, nyre, hjerne og kornea pga akkumulering av kobber. Uten behandling vil pasienten dø av sykdommen.

(Legemiddelhåndboken 2018)

Cuprior (trientin tetrahydrochloride (TETA 4HCl)) fikk markedsføringstillatelse på bakgrunn av en farmakokinetisk sammenligning mot trientin dihydrochloride (TETA 2HCl).

Farmakologiske studier og in-vivo-studier viser at trientin fører til lavere kobber-nivåer i lever og økt utskillelse av kobber i urin (EPAR).

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?)

Behandling skjer med D-penicillamin, og for pasienter som er intolerante til D-penicillamin benyttes trientine dihydrochloride (TETA 2HCl). TETA 2HCl er i Norge kun tilgjengelig på registreringsfritak.

GMP Orphan har fått EMEA-godkjenning for Cuprior som er trientine tetrahydrochloride (TETA 4HCl). Godkjennelsen er basert på TETA 2HCl, som per i dag kun har markedsføringstillatelse i Storbritannia. TETA 4HCl kan lagres i romtemperatur, mens TETA 2HCl må lagres i temperaturer mellom 2° og 8°Celsius. Dette har konsekvenser for etterlevelse av medisineringsregimet.

4. Hva gjelder forslaget?	Ja	Nei
En helt 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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Er metoden tatt i bruk?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Hvis ja – metode tatt i bruk i klinisk praksis?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Hvis ja – metode tatt i bruk innen forskning/utprøving?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Re-evaluering av metode som er tatt i bruk i klinisk praksis?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Er metoden relevant for utfasing?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

"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: Hva er den CE-merket som og til hvilket bruksområde?

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

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

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

Metodens bruksområde:

- Forebygging
- Utredning og diagnostikk
- Behandling
- Rehabilitering
- Spesialisthelsetjenesten
- Primærhelsetjenesten

"Klikk her og beskriv"

- |  |                                     |                                     |
|--|-------------------------------------|-------------------------------------|
| 6. Finansieringsansvar   | Ja                                  | Nei                                 |
| Har spesialisthelsetjenesten et finansieringsansvar for metoden i dag  | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Vil spesialisthelsetjenesten kunne få finansieringsansvar for metoden? | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |

Det trientin-produktet som benyttes i dag er kun tilgjengelig i henhold til reglene for godkjenningfritak. For at det skal være mulig å forskrive et legemiddel som ikke har markedsføringstillatelse i Norge, må det sendes en søknad til Legemiddelverket. Legen må avklare søknad og bruk av legemiddelet med det helseforetaket vedkommende lege er ansatt i. Legemiddelverket vurderer ikke pris ved søknader om godkjenningfritak. Prisen fastsettes i omsetningsleddene (produsent, grossist og apotek). Spesialisthelsetjenesten har således finansieringsansvaret for det trientin-produktet som benyttes i dag.

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

Det har ikke lyktes å finne norske behandlingsretningslinjer for Wilsons sykdom.

- |  |                          |                                     |
|--|--------------------------|-------------------------------------|
| 8. Involverer metoden bruk av stråling (ioniserende/ikke-ioniserende)? | Ja                       | Nei                                 |
|  | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |

"Klikk her og beskriv kort beskrivelse type strålekilde, utstyr og stråleeksponering"

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

Hepatologi

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

- Klinisk effekt
- Sikkerhet/bivirkninger
- Kostnader/ressursbruk
- Kostnadseffektivitet

- Organisatoriske konsekvenser
- Etiske
- Juridiske

- 11.** 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, Outcom) -begrepet»)- inkludere gjerne tentativt forslag til PICO.

Problemstillingen bør være i hvilken grad TETA 4HCl representerer et kostnadseffektivt behandlingsalternativ sammenlignet med TETA 2HCl for pasienter med Wilsons sykdom som er intolerante for D-penicillamine.

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

Metodevurderingen gir grunnlag for at Cuprior blir tilgjengelig for pasienter som kan ha nytte legemiddelet, dersom metodevurderingen konkluderer med at det representerer et kostnadseffektivt behandlingsalternativ.

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Wilsons sykdom er en alvorlig tilstand som uten behandling fører til død. Basert på internasjonale tall, må det antas at ca 80% av alle diagnostiserte pasienter i Norge blir behandlet. Mange pasienter opplever vesentlig komorbiditeter.

I en studie fra Østerrike som inkluderte 229 pasienter fra polikliniske avdelinger viste at hele 54% hadde cirrhose. Det fremgår av samme publikasjon (Beinardt et al 2014) at 20 års kumulativ overlevelse for pasienter diagnostisert etter 1990 var 0,90 mot 0,96 for den øvrige befolkning. For pasienter med cirrhose ved diagnosetidspunktet, var 20 års kumulativ overlevelse 0,84 mot 0,97.

Forventet effekt

Utover bedre legemiddeletterlevelse, med de gunstige helsemessige effektene det vil medføre, vil ikke TETA 4HCl ha noen annen klinisk effekt enn TETA 2HCl.

Sikkerhet (beskriv kort opplysninger om kjente risikoforhold, sikkerhetsaspekter og bivirkninger)

Det fremgår av Cupriors EPAR at ifølge historiske data er trientin generelt godt tolerert og har en gunstig sikkerhetsprofil sammenlignet med D-penicillamin. Kutane reaksjoner, jernmangel på grunn av uønsket chelatering av jern og gastrointestinale hendelser er de oftest rapporterte bivirkningene.

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Epidemiologiske tall tilsier 1/30 000 (Schilsky 2017). Det vil tilsvare i overkant av 160 personer i Norge med Wilsons sykdom. Imidlertid er det pasienter som er intolerante overfor D-penicillamin som er aktuelle for behandling med Cuprior. Antall er ukjent, men det fremgår av reseptregisteret at det var 5 personer i 2016 og 6 personer i 2017 som fikk forskrevet TETA 2HCl. Med utgangspunkt i sykdommens alvorlighet er det naturlig å anta at bedret tilgjengelighet av trientin via TETA 4HCl ikke vil ha vesentlige effekter for antall pasienter metoden vil bli aktuell for.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Ressursbruken i helsevesenet vil i liten grad bli berørt da behandlingen er som med TETA 2HCl. Antatt dårlig compliance av TETA 2HCl kan ha betydning for hver enkelt pasients forbruk av trientin.

Dagens trientine-produkt, TETA 2HCl, er bare tilgjengelig i henhold til reglene for godkjenningssfritak. Således vil en ny finansieringsordning innebære en administrativ forenkling.

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

TETA 4HCl tilgjengeliggjort i Norge vil ikke kreve endring i, eller utarbeidelse av, nye retningslinjer.

14. 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.)

Det foreligger ikke effektstudier av TETA 4HCl. Markedsføringstillatelsen er basert på sammenlignende farmakokinetikk-studier mot TETA 2HCl. Søk i PubMed og Medline resulterte i én publisasjon fra en klinisk studie for tietrin dihydrochloride. Farmakokinetiske data viser at kun 64% av dosen til TETA 2HCl er nødvendig for TETA 4HCl. Dette trekker i retning av færre bivirkninger.

Ala, Aliu og Schilsky. Dig Dis Sci (2015) 60:1433–1439.

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

GMP Orphan

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

Markedsføringstillatelse ble gitt 5. september 2017.

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

Referanser til publikasjoner henvist til i dette dokumentet:

- Beinhardt S. et al. *Long-term Outcomes of Patients With Wilson Disease in a Large Austrian Cohort* Clinical Gastroenterology and Hepatology 2014;12:683–689
- Ala A., Aliu E., og Schilsky M. L. *Prospective Pilot Study of a Single Daily Dosage of Trientine for the Treatment of Wilson Disease*. Dig Dis Sci (2015) 60:1433–1439
- Chilsky M. L. *Wilson disease: Epidemiology and pathogenesis*.  
<https://www.uptodate.com/contents/wilson-disease-epidemiology-and-pathogenesis> (lesedato 15. august 2018)
- Legemiddelhåndboken. <http://m.legemiddelhandboka.no/terapi/17135>  
 (Lesedato 15. august 2018)

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 tilslutning til eller andre bindinger knyttet til metoden eller aktører som har interesser i metoden.)

Legemiddelfirmet GMP Orphan vil ha en kommersiell interesse av Beslutningsforum bestemmer at Cuprior skal kunne benyttes av RHF-ene.