NYE METODER

Innkalling til møte i Bestillerforum for nye metoder

Sted: **Fysisk møte på Grev Wedels plass i Oslo, og mulighet for å delta digitalt**

Tidspunkt: **Mandag 19.01.2026 kl. 10:00- 12:00**

Beslutningstakere: Helse Vest RHF v/ Leder i Bestillerforum, Fagdirektør Bjørn Egil Vikse
Helse Midt-Norge RHF v/ Fagdirektør Trude Basso
Helse Nord RHF v/ Konst. fagdirektør Synøve Kalstad
Helse Sør-Øst RHF v Fagdirektør Ulrich Spreng
Helsedirektoratet v/ Seniorrådgiver Ingvild Grendstad
Helsedirektoratet v/ Seniorrådgiver Hege Wang

Kopi: Folkehelseinstituttet v/ Fagdirektør Hilde Risstad
Direktoratet for medisinske produkter v/ Enhetsleder Elisabeth Bryn
Direktoratet for medisinske produkter v/ Seniorrådgiver Kirsti Hjelme
Direktoratet for medisinske produkter v/ Enhetsleder Martin Lerner
Direktoratet for strålevern og atomsikkerhet v/ Fagdirektør Eva Friberg
Sykehusinnkjøp HF, v/ Fagsjef Christina Sivertsen
Helse Sør-Øst RHF, v/ Prosjektdirektør Ole Tjomsland
Helse Vest RHF v/ Rådgiver Marianne Saugestad
Helse Nord RHF v/ Seniorrådgiver André Engesland
Helse Midt-Norge RHF v/ Seniorrådgiver Ingvild Klevan
Brukerrepresentant Linda Haugland
Brukerrepresentant Faridah S. Nabaggala
Sekretariatet Nye metoder v/ Enhetsleder Ellen Nilsen
Sekretariatet Nye metoder v/ Spesialrådgiver Barbra Schjoldager Frisvold
Sekretariatet Nye metoder v/ Spesialrådgiver Helene Örthagen
Sekretariatet Nye metoder v/ Spesialrådgiver Karianne Mollan Tvedt
Sekretariatet Nye metoder v/ Medisinsk rådgiver Michael Vester

Saksliste

Velkommen v/leder av Bestillerforum for nye metoder, fagdirektør Bjørn Egil Vikse.

Saksnummer	Sakstittel	Type sak
Sak 001-26	Protokoll fra møte 08.12.2025.	Til godkjenning.
Sak 002-26	Anmodning: ID2025_029 Beremagen geperpavec (Vyjuvek) til behandling av sår hos pasienter med dystrofisk epidermolysis bullosa (DEB) med mutasjon(er) i kollagen type VII alfa 1-kjeden (COL7A1)-genet, fra fødselen av.	Til drøfting.
Sak 003-26	Anmodning: ID2025_088 Daratumumab (Darzalex) som monoterapi til behandling av voksne med høyrisiko ulmende myelomatose.	Til drøfting.
Sak 004-26	Anmodning: ID2025_086 Askiminib (Scemblix) til behandling av voksne pasienter med Philadelphiakromosom-positiv kronisk myelogen leukemi i kronisk fase (Ph+ KML-KF).	Til drøfting.
Sak 005-26	Anmodning: ID2025_094 Isatuksimab (Sarclisa) – subkutan formulering – til bruk for innførte indikasjoner for den intravenøse formuleringen.	Til drøfting.
Sak 006-26	Anmodning: ID2025_096 Amivantamab (Rybrevant) i subkutan formulering til bruk for innførte indikasjoner for den intravenøse formuleringen.	Til drøfting.
Sak 007-26	Anmodning: ID2025_103 Tislelizumab (Tevimbra) i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi som	Til drøfting.

	neoadjuvant behandling, etterfulgt av monoterapi som adjuvant behandling til behandling av voksne med operabel ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med høy risiko for tilbakefall.	
Sak 008-26	Forslag: ID2025_081 Enkorafenib (Braftovi) i kombinasjon med cetuksimab og kjemoterapi (FOLFOX) til 1.linje palliativ behandling av pasienter med BRAF V600E mutert MSS metastatisk inoperabel kolorektal kreft.	Til drøfting.
Sak 009-26	Forslag: ID2025_087 PIK3CA, PIK3R1 og PTEN-mutasjonstesting av personer operert for tykk- og endetarmskreft for vurdering av adjuvant behandling med acetylsalisylsyre.	Til drøfting.
Sak 010-26	Forslag: ID2024_079 Sacituzumabgovitekan (Trodelvy) til behandling av inoperabel eller metastatisk HR+, HER2-negativ (0/<1+) brystkreft hos voksne pasienter som tidligere har mottatt endokrinbasert behandling og minst to ytterligere systemiske behandlinger for metastatisk sykdom.	Til drøfting.
Sak 011-26	Forslag: ID2025_092 Strukturert trening som tilleggsbehandling etter adjuvant kjemoterapi for tykktarmskreft stadium II og stadium III.	Til drøfting.
Sak 012-26	Forslag: ID2025_098 Neoadjuvant immunterapi ved lokalt avanser kreft i tykktarm hos pasienter hvor tumorvev er positiv for dMMR/MSI.	Til drøfting.
Sak 013-26	Anmodning om revurdering: ID2019_096 Venclyxto (venetoklaks) i kombinasjon med rituksimab til behandling av voksne pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som tidligere har mottatt minst en behandling, spesifisert til der tidligere behandling har vært med BTK- eller BCL-2-hemmer.	Til drøfting
Sak 014-26	Anmodning om revurdering: ID2022_009 Tebentafusp (Kimmtrak) i monoterapi til behandling av humant leukocyttantigen (HLA)-A*02:01-positive voksne pasienter med ikke-resektabelt eller metastatisk uvealt melanom.	Til drøfting
Sak 015-26	Anmodning om revurdering: ID2024_010: Kapivasertib (Truqap)i kombinasjon med fulvestrant til behandling av voksne med østrogenreseptor (ER)-positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft med én eller flere PIK3CA/AKT1/PTEN-forandringer etter tilbakefall eller progresjon under eller etter et endokrin-basert regime.	Til drøfting
Sak 016-26	Metode: ID2026_001 Levodopa (Inbrija) til periodisk behandling av episodiske motoriske svingninger (OFF-perioder) hos voksne pasienter med Parkinsons sykdom behandlet med levodopa/dopa-dekarboksylasehemmer. Notat fra Direktoratet for medisinske produkter.	Til drøfting
Sak 017-26	Oppdrag: ID2025_033 Iptakopan (Fabhalta) til behandling av komplement 3-glomerulopati (C3G). Til behandling av voksne pasienter med komplement 3-glomerulopati (C3G) i kombinasjon med en renin-angiotensinsystem (RAS)-hemmer, eller hos pasienter som er intolerante for RAS-hemmer, eller hvor en RAS-hemmer er kontraindisert. Notat	Til drøfting

	fra Direktoratet for medisinske produkter og innspill fra leverandør.	
Sak 018-26	Metode: ID2019_006 Onasemnogene abeparvovec (Zolgensma) til behandling av spinal muskelatrofi. Oppfølging av beslutning.	Til drøfting
Sak 019-26	Oppdrag: ID2023_075 Kontinuerlig glukosemåling og flash glukosemåling ved behandling av diabetes type II. Metodevurdering fra Direktoratet for medisinske produkter.	Til drøfting
Sak 020-26	Videreutvikling: Brukerstemmen i Nye metoder 2025 – oppsummering og oppfølging av innspill. Notat fra sekretariatet.	Til drøfting.
Sak 021-26	Eventuelt	

NYE METODER

Bestillerforum for nye metoder 08.12.2025 - protokoll

Sted: Digitalt møte med mulighet for å delta fysisk på Grev Wedels plass i Oslo
Tidspunkt: Mandag 08.12.2025 kl. 10:00-11:30
Deltakere i møtet:
Helse Sør-Øst RHF v/ Leder av Bestillerforum, Fagdirektør Ulrich Spreng
Helse Vest RHF v/ Fagdirektør Bjørn Egil Vikse
Helse Midt-Norge RHF v/ Fagdirektør Trude Basso
Helse Nord RHF v/ Fung. fagdirektør Synøve Kalstad
Helsedirektoratet v/ Seniorrådgiver Ingvild Grendstad
Helsedirektoratet v/ Seniorrådgiver Hege Wang
Direktoratet for medisinske produkter v/ Seniorrådgiver Kirsti Hjelme
Direktoratet for medisinske produkter v/ Enhetsleder Elisabeth Bryn
Direktoratet for medisinske produkter v/ Enhetsleder Martin Lerner
Sykehusinnkjøp HF, v/ Fagsjef Christina Sivertsen
Sykehusinnkjøp HF, v/ Avdelingsleder Anne Marthe Ringerud
Helse Nord RHF v/ Seniorrådgiver André Engesland
Helse Midt-Norge RHF v/ Seniorrådgiver Ingvild Klevan
Helse Vest RHF v/ Rådgiver Marianne Saugestad
Helse Sør-Øst RHF, v/ Prosjektdirektør Ole Tjomsland
Brukerrepresentant Henrik Aasved

Sekretariatet Nye metoder v/ Avdelingsleder Ellen Nilsen
Sekretariatet Nye metoder v/ Medisinsk rådgiver Michael Vester
Sekretariatet Nye metoder v/ Spesialrådgiver Barbra Schjoldager Frisvold
Sekretariatet Nye metoder v/ Spesialrådgiver Helene Örthagen
Sekretariatet Nye metoder v/ Spesialrådgiver Karianne Mollan Tvedt

Saks-nummer	Sakstittel	Beslutninger
Sak 191-25	Protokoll fra møte 17.11.2025.	**Beslutning** Protokollen fra møtet den 17.11.2025 ble godkjent.
Sak 192-25	Anmodning: ID2025_075 Belimumab (Benlysta) som tilleggsbehandling hos pasienter i alderen 5 år eller eldre med aktiv, autoantistoff-positiv systemisk lupus erythematosus (SLE) med høy sykdomsaktivitet (f.eks. positiv anti dsDNA og lav komplement) til tross for standardbehandling.	**Metode** ID2025_075 Belimumab (Benlysta) som tilleggsbehandling hos pasienter i alderen 5 år eller eldre med aktiv, autoantistoff-positiv systemisk lupus erythematosus (SLE) med høy sykdomsaktivitet (f.eks. positiv anti dsDNA og lav komplement) til tross for standardbehandling. **Kommentar/begrunnelse** Markedsføringstillatelsen for den intravenøse formuleringen ble gitt i 2011. Aldersutvidelse med en ny formulering av et legemiddel som allerede er i bruk i spesialisthelsetjenesten. **Beslutning**

		Et prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF.
Sak 193-25	Anmodning: ID2025_078 Daratumumab (Darzalex), bortezomib og lenalidomid i kombinasjon med deksametason (DVRd + DR/R) til behandling av voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose som er aktuelle for autolog stamcelletransplantasjon	**Metode** Daratumumab (Darzalex), i kombinasjon med bortezomib, lenalidomid og deksametason til behandling av voksne med nydiagnostisert myelomatose som er aktuelle for autolog stamcelletransplantasjon. **Kommentar/begrunnelse** Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har opplyst saken i egnethetsvurderingen. **Beslutning** En metodevurdering, med en helseøkonomisk analyse (kostnad-nytte-analyse), basert på innsendt dokumentasjon fra leverandør, gjennomføres av Direktoratet for medisinske produkter (DMP). Et tilhørende prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF.
Sak 194-25	Anmodning: ID2025_076 Nerandomilast til behandling av idiopatisk lungefibrose (IPF) hos voksne.	**Metode** ID2025_076 Nerandomilast til behandling av idiopatisk lungefibrose (IPF) hos voksne. **Kommentar/begrunnelse** Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har opplyst saken i egnethetsvurderingen. Basert på tilgjengelig informasjon fra anmodningen er det på nåværende tidspunkt vanskelig å avgjøre hva som vil vær det mest hensiktsmessige oppdraget. **Beslutning** Bestillerforum for nye metoder ber leverandøren om å anmode på nytt når det foreligger en anbefaling (opinion) fra EMA (det europeiske legemiddelbyrået).
Sak 195-25	Anmodning: ID2025_077 Nerandomilast til behandling av kroniske fibroserende interstitielle lungesykdommer (ILD) med en progressiv fenotype hos voksne.	**Metode** ID2025_077 Nerandomilast til behandling av kroniske fibroserende interstitielle lungesykdommer (ILD) med en progressiv fenotype hos voksne.

		Kommentar/begrunnelse Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har opplyst saken i egnethetsvurderingen. Basert på tilgjengelig informasjon fra anmodningen er det på nåværende tidspunkt vanskelig å avgjøre hva som vil være det mest hensiktsmessige oppdraget. **Beslutning** Bestillerforum for nye metoder ber leverandøren om å anmode på nytt når det foreligger en anbefaling (opinion) fra EMA (det europeiske legemiddelbyrået).
Sak 196-25	Anmodning: ID2025_082 Tolebrutinib (Cenrifki) til behandling av non-relapsing secondary progressive multiple sclerosis (nrSPMS) for voksne.	**Metode** ID2025_082 Tolebrutinib (Cenrifki) til behandling av ikke-relapserende sekundær progressiv multippel sklerose (nrSPMS) for voksne. **Kommentar/begrunnelse** Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har opplyst saken i egnethetsvurderingen **Beslutning** En metodevurdering, med en helseøkonomisk analyse (kostnad-nytte-analyse), basert på innsendt dokumentasjon fra leverandør, gjennomføres av Direktoratet for medisinske produkter (DMP). Et tilhørende prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF. Leverandøren bes om å avtale et formøte med DMP før de sender inn dokumentasjonen til metodevurderingen.
Sak 197-25	Anmodning: ID2025_089 Aflibercept (Eylea) til behandling av nedsatt syn som følge av makulaødem sekundært til retinal veneokklusjon.	**Metode** ID2025_089 Aflibercept (Eylea) til behandling av nedsatt syn som følge av makulaødem sekundært til retinal veneokklusjon. **Kommentar/begrunnelse** Basert på tilgjengelig dokumentasjon vurderes legemiddelet Eylea (aflibercept) 8 mg til aktuell indikasjon å være sammenlignbart med andre

		neovaskulariserende midler (ranibizumab, aflibercept 2 mg, faricimab). **Beslutning** Et prisnotat for samtlige styrker utarbeides av Sykehusinnkjøp HF.
Sak 198-25	Anmodning: ID2025_097 Tislelizumab (Tevimbra) i kombinasjon med gemcitabin og cisplatin som førstelinjebehandling hos voksne pasienter med tilbakevendende, ikke egnet for kurativ kirurgi eller strålebehandling, eller metastatisk nasofaryngealt karsinom (NPC).	**Metode** ID2025_097 Tislelizumab (Tevimbra) i kombinasjon med gemcitabin og cisplatin som førstelinjebehandling hos voksne pasienter med tilbakevendende, ikke egnet for kurativ kirurgi eller strålebehandling, eller metastatisk nasofaryngealt karsinom (NPC). **Kommentar/begrunnelse** Leverandøren har registrert legemidlet i ordningen «Forenklet vurdering av PD-(L)1 legemidler». **Beslutning** Et prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF.
Sak 199-25	Anmodning: ID2025_099 Toripalimab (Loqtorzi) i kombinasjon med cisplatin og paclitaxel for førstelinjebehandling av voksne pasienter med inoperabel avansert, residiverende eller metastatisk plateepitelkarsinom i spiserøret.	**Metode** ID2025_099 Toripalimab (Loqtorzi) i kombinasjon med cisplatin og paklitaksel som førstelinjebehandling hos voksne pasienter med øsofagus plateepitelkarsinom som er fremskreden og ikke opererbart, tilbakevendende eller metastatisk. **Kommentar/begrunnelse** Leverandøren har registrert legemidlet i ordningen «Forenklet vurdering av PD-(L)1 legemidler». **Beslutning** Et prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF.
Sak 200-25	Forslag: ID2025_080 Kontinuerlig EKG måling til bruk for måling i 1 til 14 dager inkludert ferdigtolket resultat.	**Metode** ID2025_080 Langtids EKG-måling med KI-basert analyse av data. **Kommentar/begrunnelse** Bestillerforum for nye metoder mener at det er hensiktsmessig med en bredere anskaffelsesstrategi. **Beslutning** Bestillerforum for nye metoder gir ikke oppdrag om nasjonal metodevurdering.

Sak 201-25	Forslag: ID2025_084 Intermitterende undertrykksbehandling av ekstremitetene til ikke-invasiv behandling for tilstander knyttet til redusert blodsirkulasjon i ekstremitetene.	**Metode** ID2025_084 Intermitterende undertrykksbehandling av ekstremitetene til ikke-invasiv behandling for tilstander knyttet til redusert blodsirkulasjon i ekstremitetene. **Kommentar /begrunnelse** Det er tidligere utarbeidet to mini-metodevurderinger (2017 og revurdering i 2021). Bestillerforum for nye metoder mener at det er behov for en regional eller nasjonal tilnærming og ber Sykehusinnkjøp HF belyse dette i prisnotatet. **Beslutning** Et prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF. Inntil beslutning foreligger kan dagens praksis videreføres.
Sak 202-25	Oppdrag: ID2025_015 Belumosudil mesilate (Rezurock) til behandling av pasienter 12 år og eldre med kronisk transplantat-mot-vert-sykdom etter at minst to linjer med systemisk behandling har feilet. Innspill fra leverandør.	**Metode** ID2025_015 Belumosudil mesilate (Rezurock) til behandling av pasienter 12 år og eldre med kronisk transplantat-mot-vert-sykdom etter at minst to linjer med systemisk behandling har feilet. **Kommentar/begrunnelse** Leverandøren informerer om at Rezurock ikke ble anbefalt for markedsføringstillatelse i EU av den vitenskapelige komitéen CHMP. Bestillerforum minner om at nye virkestoff, styrker, formuleringer og indikasjonsutvidelser ikke skal forskrives i spesialisthelsetjenesten før det er fattet en nasjonal beslutning om innføring. **Beslutning** Bestillerforum for nye metoder avbestiller oppdraget.
Sak 203-25	Oppdrag: ID2024_082 Akalabrutinib (Calquence) i kombinasjon med bendamustin og rituksimab er indisert til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet	**Metode** ID2024_082 Akalabrutinib (Calquence) i kombinasjon med bendamustin og rituksimab er indisert til behandling av voksne pasienter med

	mantelcellelymfom som ikke er kvalifiserte for autolog stamcelletransplantasjon. Innspill fra leverandør.	tidligere ubehandlet mantelcellelymfom som ikke er kvalifiserte for autolog stamcelletransplantasjon. Innspill fra leverandør. **Kommentar/begrunnelse** Bestillerforum ser behov for at prioriteringskriteriene blir belyst i en metodevurdering. **Beslutning** Bestillerforum for nye metoder opprettholder oppdraget.
Sak 204-25	Eventuelt **Sak 1.** Anmodning: ID2025_093 Klonazepam (Iqtopam) til behandling mot epilepsi, generaliserte krampeanfall (fraværskramper, myokloniske kramper, toniske/kloniske kramper), delvise krampeanfall og status epilepticus hos voksne og ungdom fra 12 år.	**Sak 1.** **Metode** ID2025_093 Klonazepam (Iqtopam) til behandling mot epilepsi, generaliserte krampeanfall (fraværskramper, myokloniske kramper, toniske/kloniske kramper), delvise krampeanfall og status epilepticus hos voksne og ungdom fra 12 år. **Kommentar/begrunnelse** Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har opplyst saken i egnethetsvurderingen. **Beslutning** Et prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF.

NYE METODER

Saksnummer 002-26 Oppsummering fra sekretariatet

Anmodning: ID2025_029 Beremagen geperpavec (Vyjuvek) til behandling av sår hos pasienter med dystrofisk epidermolysis bullosa (DEB) med mutasjon(er) i kollagen type VII alfa 1-kjeden (COL7A1)-genet, fra fødselen av.

Bakgrunn

- En fagperson har tidligere sendt inn et forslag om metoden. Bestillerforum behandlet forslaget 26.05.2025 (se sak 090-25), med følgende beslutning: *Bestillerforum for nye metoder gir ikke oppdrag om en metodevurdering. Bestillerforum avventer en anmodning om vurdering fra leverandøren.*
- Leverandør anmodet om vurdering 21.10.2025.
- Innspillene som kom da forslaget ble behandlet i mai, er lagt ved sakspapirene til Bestillerforum ved behandling av anmodningen.

Kort om metoden fra anmodningen:

- Den som anmoder om vurdering av legemidlet er leverandøren som har markedsføringstillatelse (MT): Krystal Biotech.
- Anmodningen gjelder et nytt virkestoff.
- Beremagen geperpavec (Vyjuvek) er en lokal genterapi som påføres på huden.
- Dystrofisk epidermolysis bullosa (DEB) er en sjelden, genetisk og potensielt livstruende hudsykdom. Sykdommen gir skjør hud og slimhinner som fører til utvikling av blemmer og smertefulle sår selv ved minimal påkjenning.
- Dagens behandling: Det finnes ikke i dag behandling av sykdommen utover sårstell og smertelindring.
- Pasientgrunnlag: Det anslås at omtrent 30 pasienter i Norge kan være aktuelle for behandling med metoden. Dette inkluderer 14 pasienter med recessiv dystrofisk epidermolysis bullosa (RDEB) og 14 pasienter med dominant dystrofisk epidermolysis bullosa (DDEB).
- Tidspunkt for markedsføringstillatelse (MT) i Norge for indikasjonen: 23.04.2025.
- Forventet tidspunkt for levering av dokumentasjon: Mars 2026.
- Leverandør foreslår en kostnadseffektivitetsanalyse basert på probabilistiske og deterministiske modeller som sammenligner B-VEC og beste standardbehandling («best standard of care»).

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF:

- Sykehusinnkjøp HF har gitt tilbakemelding om at metoden ikke er egnet for tidlig faglig vurdering.

Egnethetsvurdering fra Direktoratet for medisinske produkter (vedlagt):

- Vurdering fra DMP: DEB er en svært sjelden sykdom. Metoden representerer en ny behandlingsmetode (lokal genterapi) for denne pasientgruppen. Produsent forteller at den aktuelle populasjonen for DEB er <30 pasienter i Norge. En norsk kliniker estimerer en prevalens på ca. 10 personer i Norge, med en insidens på <1 pasient per 5 år.
- Det finnes data fra en fase III placebokontrollert randomisert dobbelt-blindet studie. DMP vurderer at data fra denne studien kan være egnet for en metodevurdering med en helseøkonomisk analyse.

- Anbefaling fra DMP: DMP mener det er nødvendig å vurdere om prioriteringskriteriene er oppfylt ved anmodet bruk. Det foreligger data som kan være egnet for en metodevurdering med en helseøkonomisk analyse (kostnad-nytte-analyse). Saken er egnet for vurdering gjennom JNHB.

Innspill – innspillene er vedlagt

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:

- Helse Midt-Norge RHF: Ingen innspill.
- Helse Nord RHF: Ingen innspill.
- Helse Sør-Øst RHF: 1 innspill*.
- Helse Vest RHF: Ingen innspill.

Innspill fra pasientorganisasjon:

- DEBRA Norge: 1 innspill*.

*Innspillene ble innhentet i forbindelse med behandling av forslaget i Bestillerforum 26.05.2025.

Innspill fra Helsedirektoratet:
Divisjon spesialisthelsetjenester og internasjonalt samarbeid: Påvirker ingen nasjonale faglige retningslinjer eller handlingsprogram.

Divisjon helseøkonomi og personell: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene 1.11.2023.

Anmodning om vurdering av legemiddel i Nye metoder

Skjema for leverandører

En leverandør som ønsker offentlig finansiering av et legemiddel/legemiddelindikasjon i den norske spesialisthelsetjenesten, skal anmode om vurdering i Nye metoder ved å fylle ut dette skjemaet.

Utfylt anmodningsskjema sendes til Nye metoder: nyemetoder@helse-sorost.no

Leverandøren skal på anmodningstidspunktet både ha et forslag til type helseøkonomisk analyse og en plan for når de leverer dokumentasjonen. Merk at dokumentasjon i henhold til oppdraget fra Bestillerforum for nye metoder må leveres inn senest 12 måneder etter anmodningstidspunktet.

Hele anmodningsskjemaet skal fylles ut. Mer informasjon og veiledning finnes i artikkelen For leverandører (nyemetoder.no)

Merk: Skjemaet vil bli publisert i sin helhet på nyemetoder.no.

Innsender er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet (må krysses av): ☒

Fyll ut dato for innsending av skjema: 21.10.2025

1 Kontaktopplysninger	
1.1 Leverandør (innehaver/søker av markedsføringstillatelse i Norge)	Krystal Biotech Netherlands, B.V.
1.2 Navn kontaktperson	Se representant nedenfor
1.3 Stilling kontaktperson	Se representant nedenfor
1.4 Telefon	Se representant nedenfor
1.5 E-post	Se representant nedenfor
Ekstern representasjon - vedlegg fullmakt	
1.6 Navn/virksomhet	Thien-Kim Trinh Smerud Medical Research International AS
1.7 Telefon og e-post	thien-kim.trinh@smerud.com +47 90101601

2 Legemiddelinformasjon og indikasjon	
2.1 Hva gjelder anmodningen? *Kryss av for hva anmodningen gjelder*	Et nytt virkestoff ☒ En indikasjonsutvidelse / ny indikasjon ☐ En ny styrke eller formulering ☐
2.2 Hvilken indikasjon gjelder anmodningen?	Vyjuvek er indisert for behandling av sår hos pasienter med dystrofisk epidermolyse bullosa (DEB) med

Indikasjonen skal oppgis på norsk. Hvis prosess for godkjenning pågår, oppgi også indikasjon på engelsk. *Merk: Leverandør skal anmode om vurdering av hele indikasjonen som de har fått godkjent eller søker om godkjenning for. Dersom leverandør foreslår en avgrensning til undergrupper, må dette begrunnes og leverandør må levere dokumentasjonen som trengs for å foreta en vurdering av undergruppen i tillegg til dokumentasjonen for hele indikasjonen.*	mutasjon(er) i kollagentype VII alfa 1-kjede (COL7A1)-gen, fra fødselen.
2.3 Handelsnavn	Vyjuvek
2.4 Generisk navn/virkestoff	Beremagene geperpavec (B-VEC)
2.5 ATC-kode	D03AX16
2.6 Administrasjonsform og styrke *Oppgi også forventet dosering og behandlingslengde* *Skriv kort*	Vyjuvek påføres på hud på sår én gang i uken i små dråper i et rutenettlignende mønster, med omtrent 1 cm x 1 cm mellomrom. Det er mulig at alle sår ikke kan behandles ved hvert behandlingsbesøk. Vyjuvek skal påføres sår til de lukkes før nye sår velges for behandling. Ukentlig behandling av tidligere behandlede sår skal prioriteres hvis de åpner seg igjen. Hvis det ikke er noen sår til stede, skal Vyjuvek ikke administreres.
2.7 Farmakoterapeutisk gruppe og virkningsmekanisme. *Skriv kort*	Vyjuvek er en topikal genterapi med et modifisert herpesvirus som transporterer kollagen type 7 alfa 1-kjede (COL7A1) til cellekjernen til keratinocytter og fibroblaster. COL7A1-genet koder for kollagen 7 slik at cellene begynner å produsere kollagen 7, som forankrer overhuden (epidermis) til kollagene strukturer i underhuden (dermis) og promoterer sårtilheling.

3 Historikk – virkestoff og indikasjon

3.1 Har Nye metoder behandlet metoder med det aktuelle virkestoffet tidligere? *Hvis ja, oppgi ID-nummer til metoden/metodene i Nye metoder*	Ja ☐ Nei ☒ ID-nummer: Innsendt forslag fra pasientforening og spesialist behandlet av Bestillerforum, 2025_029
3.2 Er du kjent med om andre legemidler/virkestoff er vurdert i Nye metoder til samme indikasjon?	Ja ☐ Nei ☒ ID-nummer: Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.

Hvis ja, oppgi ID-nummer til metoden/metodene i Nye metoder	
3.3 Er du kjent med om det er gjennomført en metodevurdering i et annet land som kan være relevant i norsk sammenheng? *Hvis ja, oppgi referanse*	Ja ☐ Nei ☒ Referanse: Pågående prosedyrer i flere land, inkludert UK.

4 Status for markedsføringstillatelse (MT) og markedsføring

4.1 Har legemiddelet MT i Norge for en eller flere indikasjoner? *Hvis ja - skriv inn dato for norsk MT for den første indikasjonen*	Ja ☒ Nei ☐ Dato for MT for første indikasjon: 23.04.2025
4.2 Markedsføres legemiddelet i Norge?	Ja ☐ Nei ☒
4.3 Har legemiddelet MT i Norge for anmodet indikasjon? *For alle metoder: Fyll ut prosedyrenummer i EMA (det europeiske legemiddelbyrået)* *Hvis metoden ikke har MT i Norge, fyll ut forventet tidspunkt (måned/år) for CHMP opinion i EMA.* *Hvis metoden har MT i Norge, fyll ut dato for MT*	MT i Norge: Ja ☒ Nei ☐ Prosedyrenummer i EMA: EMEA/H/C/006330
	Hvis metoden ikke har MT: Forventet tidspunkt for CHMP opinion i EMA (måned/år): Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst. Forventet tidspunkt for markedsføringstillatelse (MT) for den aktuelle indikasjonen i Norge (måned/år): Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.
	Hvis metoden har MT: Dato for MT i Norge for den aktuelle indikasjonen: 23.04.2025
4.4 Har legemiddelet en betinget markedsføringstillatelse for anmodet indikasjon? *Hvis ja, fyll ut en beskrivelse av hva som skal leveres til EMA og når.*	Ja ☐ Nei ☒ Beskrivelse: Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.
4.5 Har anmodet indikasjon vært i «accelerated assessment» hos EMA?	Ja ☒ Nei ☐

4.6 Har legemiddelet «orphan drug designation» i EMA? *Hvis ja, fyll ut dato*	Ja ☒ Nei ☐ Dato for «orphan drug designation»: 16.04.2018

5 Ordning for forenklet vurdering av PD-(L)1-legemidler	
5.1 Er legemiddelet registrert i Nye metoders ordning «Forenklet vurdering av PD-(L)1-legemidler"?	Ja ☐ Nei ☒

6 Sammenlignbarhet og anbud	
6.1 Finnes det andre legemidler med lignende virkningsmekanisme og /eller tilsvarende effekt til den aktuelle indikasjonen?	Ja ☐ Nei ☒ Kommentar: Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.
6.2 Vurderer leverandør at legemiddelet i anmodningen er sammenlignbart med et eller flere andre legemidler som Nye metoder har besluttet å innføre til den samme indikasjonen? *Hvis ja, hvilke(t)? Oppgi ID-nummer på metoden/metodene i Nye metoder*	Ja ☐ Nei ☒ Legemiddel og ID-nummer: Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.
6.3 Er det eksisterende anbud på terapiområdet som kan være aktuelt for legemiddelet?	Ja ☐ Nei ☒ Kommentar: Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.

7 Nordisk samarbeid JNHB (Joint Nordic HTA-bodies)	
7.1 Er anmodet indikasjon aktuell for utredning i det nordiske HTA-samarbeidet JNHB? *Hvis nei, begrunn kort*	Ja ☐ Nei ☒ Begrunnelse: Kun Norge er relevant ved dette tidspunktet.

8 Europeisk samarbeid om vurdering av relativ effekt og sikkerhet (HTAR)	
8.1 Er anmodet legemiddel/indikasjon omfattet av regelverket for utredning av relativ effekt og sikkerhet i europeisk prosess (HTAR)? *Hvis ja, fyll ut dato for søknad om MT til EMA*	Ja ☐ Nei ☒ Dato for søknad til EMA:

9 Helseøkonomisk dokumentasjon og forslag til helseøkonomisk analyse	
9.1 Hvilken type helseøkonomisk analyse foreslår leverandøren? *F.eks. kostnad-per-QALY analyse eller kostnadsminimeringsanalyse.* *Begrunn forslaget*	Kostnadseffektivitetsanalyse basert på probabilistiske og deterministiske modeller som sammenligner B-VEC og beste standardbehandling («best standard of care»).
9.2 Pasientpopulasjonen som den helseøkonomiske analysen baseres på, herunder eventuelle undergrupper.	Pasienter med DEB fra < 6 år, mellom 6-17 år og voksne (≥ 18 år).
9.3 Hvilken dokumentasjon skal ligge til grunn? (H2H studie, ITC, konstruert komparatorarm etc.) *Angi det som er relevant med tanke på hvilken type analyse som foreslås.*	H2H
9.4 Forventet legemiddelbudsjett i det året med størst budsjettvirkning i de første fem år.	Endelige beregninger foreligger ikke ved dette tidspunktet.
9.5 Forventet tidspunkt (måned og år) for levering av dokumentasjon til Direktoratet for medisinske produkter og/eller Sykehusinnkjøp HF. *Tidspunkt må oppgis*	Mars 2026

10 Sykdommen og eksisterende behandling	
10.1 Sykdomsbeskrivelse for aktuell indikasjon *<u>Kort</u> beskrivelse av sykdommens patofysiologi og klinisk presentasjon / symptombilde, eventuelt inkl. referanser*	Dystrofisk epidermolysis bullosa (DEB) er en sjelden, genetisk, potensielt livstruende hudsykdom forårsaket av mutasjon i genet COL7A1, som koder for kollagen 7. Dette proteinet er essensielt for å forankre overhuden (epidermis) til kollagene strukturer i underhuden (dermis). DEB gir skjør hud og slimhinner som fører til utvikling av blemmer og smertefulle sår selv ved minimal påkjenning. De vedvarende sårene og utbredt arrdannelse gir kumulative morbiditeter og langvarige komplikasjoner. Intense smerter, store funksjonsbegrensninger, hyppige infeksjoner, inkludert systemiske, påvirker pasientens daglige liv og reduserer livskvaliteten, både hos pasienten selv og hos omsorgspersoner. DEB kan føre til for tidlig død, spesielt hos pasienter med den mest alvorlige, recessive varianten av sykdommen. Hovedsaklig skyldes dette plateepitelkreft.
10.2 Fagområde *Angi hvilket fagområde som best beskriver metoden*	Velg fagområde fra menyen: Hudsykdommer
10.3 Kreftområde *Hvis metoden gjelder fagområdet Kreftsykdommer, angi hvilket kreftområde som er aktuelt*	Velg kreftområde fra menyen: Velg et element.
10.4 Dagens behandling *Nåværende standardbehandling i Norge, inkl. referanse*	Det finnes ingen nåværende behandling mot DEB, kun symptomlindring for å redusere risiko for sekundære komplikasjoner. Dette inkluderer, sårstell, smertelindring, behandling av infeksjoner, anemier og andre komplikasjoner.
10.5 Prognose *Beskriv prognosen med nåværende behandlingstilbud, inkl. referanse*	Prognosen av DEB varierer med subtype. Med nåværende behandlingstilbud har pasienter med den dominante typen svært redusert livskvalitet, men normal forventet levetid. Pasienter med den recessive typen har i tillegg til svært redusert livsvalitet også vesentlig forkortet levetid pga. stor risiko for dødelig hudkreft (plateepitelkreft), og sjeldnere pga. kronisk nyresvikt, sepsis og dilatert kardiomyopati.

	Referanse: Orphanet. (2021, mai). Dystrophic epidermolysis bullosa. https://www.orpha.net/en/disease/detail/303
10.6 Det nye legemiddelets innplassering i behandlingsalgoritmen	Vyjuvek skal brukes sammen med symptomlindrende behandling hos alvorlig rammede pasienter.
10.7 Pasientgrunnlag *Beskrivelse, insidens og prevalens av pasienter omfattet av aktuell indikasjon* i Norge, inkl. referanse.* *Antall norske pasienter antatt aktuelle for behandling med legemiddelet til denne indikasjonen.* ** Hele pasientgruppen som omfattes av aktuell indikasjon skal beskrives*	Det anslås at omtrent 30 pasienter i Norge kan være aktuelle for behandling med Vyjuvek. Dette inkluderer 14 pasienter med recessiv dystrofisk epidermolysis bullosa (RDEB) og 14 pasienter med dominant dystrofisk epidermolysis bullosa (DDEB), estimert av fagpersoner.

11 Studiekarakteristika for relevante kliniske studier

	Studie 1	Studie 2	Studie 3
11.1 Studie-ID *Studienavn, NCT-nummer, hyperlenke*	GEM-1 (NCT04491604)	GEM-3 (NCT03536143)	Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.
11.2 Studietype og -design	Intervensjonsstudie, enkelt-senter, åpen, randomisert, intraindividuell, placebokontrollert studie.	Intervensjonsstudie, randomisert, multisenter, dobbeltblindet, intraindividuell, placebokontrollert, effekt- og sikkerhetsstudie.	Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.

11.3 Formål	Fase 1: • Å gjøre en foreløpig vurdering av sikkerheten ved topikal B-VEC sammenlignet med placebo, og å påvise molekylær korreksjon, dvs. funksjonell kollagen 7 ekspresjon og tilstedeværelse av forankringsfibriller etter behandling med B-VEC • Å gjøre en foreløpig vurdering av effekten av B-VEC på sårtilheling sammenlignet med placebo (reduksjon i såroverflate, varighet i sårtilheling) • Å vurdere endringer i laboratorieverdier og pasientenes tilstand (HSV- og COL7-antistoffer, vitale tegn, klinisk undersøkelse) Fase 2: • Å gjøre en videre vurdering av effekten av B-VEC på sårtilheling sammenlignet med placebo (reduksjon i såroverflate, varighet av sårtilheling, tid til sårtilheling) • Å påvise molekylær korreksjon (funksjonell kollagen 7	Å fastlå om topikal administrering av B-VEC i kombinasjon med standardbehandling bedrer sårlukking sammenlignet med placebo i barn, ungdom og voksne med DEB.	Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.

	ekspresjon) etter behandling med B-VEC		
11.4 Populasjon *Viktige inklusjons- og eksklusjonskriterier*	Pasienter i alderen ≥ 18 år (fase 1), ≥ 5 år (fase 2a) eller ≥ 2 år (fase 2b og 2c) med klinisk diagnose av RDEB. Genetisk mutasjon i COL7A1-genet bekreftet med genetisk testing, immunoflurescens og immunoelektron mikroskopi.	Pasienter ≥ 6 måneders alder med klinisk diagnose DEB bekreftet med genetisk testing (inkludert COL7A1 mutasjon), og to sår med lik størrelse, anatomisk plassering og utseende.	Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.
11.5 Intervensjon (n) *Dosering, doseringsintervall, behandlingsvarighet*	N=12 B-VEC var blandet med hjelpestoffgel (fase 1, 2b, 2c) eller PluroGel (fase 2a). Behandlingsvarighet var 2 måneder avhengig av studiefase. Dosering og doseringsintervall: • Fase 1: 1×10^8 PFU ved dag 0, 2, 28 og 30 • Fase 2a: 6×10^8 PFU administrert ved dag 1, 2, 3, 4 og 5 • Fase 2b: 1×10^8 til $1{,}2\times10^8$ PFU per administrasjons-dag hver 2-3 dager i 2 påfølgende uker, deretter ved dag 30, 60 og 90 ved åpne sår • Fase 2c: 8×10^8 til 1.57×10^8 PFU per sår per administrasjon. Sår ble behandlet i	N=31 B-VEC (4×10^8 til $1{,}2\times10^9$ PFU, avhengig av sårets størrelse ved baseline) ble blandet med hjelpestoffgel og påført topikalt én gang per uke. Behandlingsvarighet var 26 uker inntil sårtilheling.	Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.

	2 sykluser. Syklus 1: 20 administrasjoner over 25 dager. Syklus 2: 21 administrasjoner over 24 dager.		
11.6 Komparator (n) *Dosering, doseringsintervall, behandlingsvarighet*	N=12 Isotont saltvann blandet med hjelpestoff gel. Doseringshyppighet og behandlingsvarighet som for intervensjonen.	N=31 Saltvann ble blandet med hjelpestoffgel og påført topikalt én gang daglig. Behandlingsvarighet som for intervensjonen.	Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.
11.7 Endepunkter *Primære, sekundære og eksplorative endepunkter, herunder definisjon, målemetode og ev. tidspunkt for måling*	Primære endepunkter: • Andel sår med fullstendig tilheling, definert som minst 90% reduksjon i såroverflate fra baseline, ved uke 8, 10 eller 12. • Tid til sårtilheling, definert som tiden fra første behandling til fullstendig sårtilheling (≥90 % reduksjon i såroverflate fra baseline) • Varighet av sårtilheling,	Primær endepunkt: • Andel sår med fullstendig tilheling ved 6 måneder (uke 22+24 eller uke 24+26) Sekundære endepunkter: • Primære sår med fullstendig tilheldig ved 3 måneder (uke 8+10 eller uke 10+12) • Endring fra baseline til uke 22, 24 og 26 i smerteintensitet ved skifte av sårbandasje	Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.

	definert som tiden fra fullstendig sårtilheling (≥90 % reduksjon i såroverflate fra baseline) til gjenåpning av samme sår Andre endepunkter: • Global vurderingsskår fra utprøver, der sår ble sammenlignet med baselinge på dag 3, 5, 15, 30, 60 og 90 • Pasientrapportert utfall for smerte, der sår ble sammenlignet med baseline på dag 3, 5, 15, 30, 60 og 90	(vurdert med VAS eller FLACC-R) Eksplorativ endepunkt: • Endring fra baseline til uke 26 i EQ-5D-5L og Skindex-29	
11.8 Relevante subgruppeanalyser *Beskrivelse av ev. subgruppeanalyser*	Ingen	Subgruppeanalyser for det primære endepunktet ble forhåndsdefinert basert på kjønn, alder og rase.	Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.
11.9 Oppfølgingstid *Hvis pågående studie, angi oppfølgingstid for data som forventes å være tilgjengelige for vurderingen hos Direktoratet for medisinske*	5 år	7 måneder	Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.

produkter samt den forventede/planlagte samlede oppfølgingstid for studien			
11.10 Tidsperspektiv resultater *Pågående eller avsluttet studie? Tilgjengelige og fremtidige datakutt*	Avsluttet studie. Resultater tilgjengelige.	Avsluttet studie. Resultater tilgjengelige.	Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.
11.11 Publikasjoner *Tittel, forfatter, tidsskrift og årstall. Ev. forventet tidspunkt for publikasjon*	Guide SV, Gonzalez ME, Bagci IS, et al. Trial of beremagene geperpavec (B-VEC) for dystrophic epidermolysis bullosa. *N Engl J Med*. 2022;387(24):2211-2219.	Gurevich I, Agarwal P, Zhang P, et al. In vivo topical gene therapy for recessive dystrophic epidermolysis bullosa: a phase 1 and 2 trial. *Nat Med*. 2022;28(4):780-788.	Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.

12 Igangsatte og planlagte studier

12.1 Er det pågående eller planlagte studier for legemiddelet innenfor samme indikasjon som kan gi ytterligere informasjon i fremtiden? *Hvis ja, oppgi forventet tidspunkt*	Ja ☐ Nei ☒ Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.
12.2 Er det pågående eller planlagte studier for legemiddelet for andre indikasjoner?	Ja ☐ Nei ☒ Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.

13 Diagnostikk

13.1 Vil bruk av legemiddelet til anmodet indikasjon kreve diagnostisk test for analyse av biomarkør?	Ja ☒ Nei ☐

Hvis ja, fyll ut de neste spørsmålene	
13.2 Er testen etablert i klinisk praksis? *Hvis ja, testes pasientene rutinemessig i dag?*	Ja ☒ Nei ☐ Hvis ja, testes pasientene rutinemessig i dag? Ja ☒ Nei ☐
13.3 Hvis det er behov for en test som ikke er etablert i klinisk praksis, beskriv behovet inkludert antatte kostnader/ressursbruk	Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.

14 Andre relevante opplysninger

14.1 Har dere vært i kontakt med fagpersoner (for eksempel klinikere) ved norske helseforetak om dette legemiddelet/indikasjonen? *Hvis ja, hvem har dere vært i kontakt med og hva har de bidratt med?* *(Relevant informasjon i forbindelse med rekruttering av fageksperter i Nye metoder)*	Ja ☒ Nei ☐ Dr. Øystein Sandanger og sykepleier Alette Glesaaen har bekreftet antall pasienter som kan være aktuelle for behandlingen i Norge og vil verifisere at antagelsene som gjøres i den helseøkonomiske modellen, korrekt gjenspeiler norsk behandlingspraksis av DEB.
14.2 Anser leverandør at det kan være spesielle forhold ved dette legemiddelet som gjør at en innkjøpsavtale ikke kan basere seg på flat rabatt for at legemiddelet skal kunne oppfylle prioriteringskriteriene? *Hvis ja, begrunn kort.* *Hvis ja, skal eget skjema fylles ut og sendes til Sykehusinnkjøp HF samtidig med at dokumentasjon til metodevurdering sendes til Direktoratet for medisinske produkter.* *Nærmere informasjon og skjema:* Informasjon og opplæring - Sykehusinnkjøp HF	Ja ☐ Nei ☒
14.3 Andre relevante opplysninger?	Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.

Informasjon om Nye metoder finnes på nettsiden nyemetoder.no

Direktoratet for medisinske produkter

Egnethetsvurdering

ID-nummer	**ID2025_029**
Handelsnavn (virkestoff)	Vyjuvek (Beremagen geperpavec (B-VEC))
Virkningsmekanisme	Beremagen geperpavec (B-VEC) er en lokal genterapi bestående av en genmodifisert, ikke-replikerende herpes simplex-virus type 1 (HSV-1) vektor, som leverer en fungerende kopi av COL7A1-genet direkte til hudcellene. Virusvektorens DNA går inn i cellens kjerne uten å integreres i vertens genom. Der uttrykkes COL7A1, som gjør at cellene produserer COL7-protein (1).
Regulatorisk status	Anmodningen gjelder et nytt virkestoff. Legemiddelet fikk markedsføringstillatelse (MT) i Europa/Norge 23.04.2025 (1). Legemiddelet er ikke markedsført i Norge.
Aktuell indikasjon	Vyjuvek er indisert for behandling av sår hos pasienter med dystrofisk epidermolyse bullosa (DEB) med mutasjon(er) i kollagentype VII alfa 1-kjede (COL7A1)-gen, fra fødselen (1).
Dosering	Behandlingen skal startes av helsepersonell som har erfaring med behandling av pasienter med DEB. Vyjuvek er en gel som skal påføres direkte på renset åpne sår en gang i uken, til sårene er lukket. Små dråper legges i et rutenett med ca. 1 × 1 cm mellomrom over såroverflaten. En hydrofobisk kompress skal påføres i etterkant, som skal sitte på i ca. 24 timer etter at Vyjuvek er påført. Når Vyjuvek-kompressene er fjernet, kan pasienten fortsette med standardbehandling. En detaljert beskrivelse av administrasjonen finnes i preparatomtalen (1). Den anbefalte totale maksimale ukentlig doseringen for barn fra fødsel opp til 3 år er 1 ml (2×10^9 plakkdannende enhenter (PFU)). Den anbefalte totale maksimale ukentlige doseringen for barn over 3 år, ungdom og voksne er 2 ml (4×10^9 PFU). Tabellen nedenfor gir en referanse på per omtrentlig dose på såret hos barn, ungdom og voksne.

Sårområde (cm^2)	Dose (PFU)	Volum (ml)
< 20	$< 4\times10^8$	< 0,2
20 til < 40	4×10^8 til $< 8\times10^8$	0,2 til < 0,4
40 til 60	8×10^8 til $< 1{,}2\times10^9$	0,4 til < 0,6
60 til < 200	$1{,}2\times10^9$ til $< 4\times10^9$	0,6 til < 2

PFU = plakkdannende enheter

Alle sår kan ikke nødvendigvis behandles samtidig, grunnet øvre anbefalt ukentlig dose. Hvis sår åpner seg igjen, prioriteres disse for videre ukentlig behandling. Ingen behandling gis hvis pasienten ikke har sår. Bruken av Vyjuvek anbefales foreløpig ikke under graviditet.

Forslag	**Anmodning om vurdering og forslag om nasjonal metodevurdering**
Innsendt av	Forslag om nasjonal metodevurdering innsend av en norsk kliniker (03.03.2025) og anmodning ettersendt av produsent Krystal Biotech Netherlands, B.V (21.10.2025).
Bakgrunn	DEB er en svært sjelden, genetisk hudsykdom som gjør huden og slimhinner ekstremt skjøre. Pasientene utvikler sår i huden som gir smerte, kløe og økt risiko for infeksjoner og hudkreft

	(plateepitelkarsinom), spesielt ved mer alvorlige tilstander. Tilstanden skyldes mutasjoner i genet COL7A1, som koder for kollagen type VII. Som følge av dette utvikler pasienter med DEB lett hudavløsning og smertefulle sår, ofte allerede ved milde mekaniske påkjenninger. De mest alvorlige variantene kan medføre store, kroniske, åpne sår over store deler av kroppen, og sykdommen kan gi økt mortalitet knyttet til infeksjoner og hudkreft. Per i dag er det ingen kur eller aktiv behandling tilgjengelig for norske pasienter med DEB, kun konservativt sårstell og smertelindring, behandling av infeksjoner, anemier og andre komplikasjoner til grunnsykdommen. Forslagsstiller peker på et klinisk behov for behandling av pasienter DEB, ettersom det ikke finnes annen behandling i norsk klinisk praksis per i dag. DMP har nylig gjennomført en metodevurdering med en helseøkonomisk analyse for virkestoffet bjørkeneverekstrakt, til overlappende indikasjon. Det er foreløpig ikke tatt noen beslutning om innføring for denne metoden (ID2025_025). Mer informasjon om DEB og dagens standard behandling kan finnes der (2). Effekten av B-VEC ble studert i en placebokontrollert, multisenter, randomisert og dobbelt-blindet fase 3 studie (3). Alle forsøkspersoner (N=31) i studien hadde DEB med genetisk bekreftet mutasjon(er) i COL7A1-genet. To sammenlignbare sår hos hver forsøksperson ble valgt og randomisert til å motta enten påføring på hud av B-VEC eller placebo ukentlig i 26 uker. Studien inkluderte 31 pasienter (20 menn og 11 kvinner). Størrelsen på B-VEC-behandlede primære sår varierte fra 2 til 57 cm^2. Et utvalg av to sammenlignbare sår ble valgt for hver deltager, matchet på størrelse, anatomisk plassering og utseende, og sårparet ble deretter randomisert. Gjennomsnittsalderen var 17 år (fra 1 til 44 år). Et av eksklusjonskriteriene i studien var pasienter med nåværende dokumentasjon eller tidligere forekomst av plateepitelkarsinom i området som skal behandles. Primærendepunktet i studien ble vurdert på grunnlag av forbedret sårheling definert som forskjellen i andelen 100% sårlukning fra 0 til 22-26 uker mellom B-VEC-behandlede og placebo gel-behandlede sår. Ved 6 måneder var 67 % (21 av 31) av sårene behandlet med B-VEC fullstendig grodd, sammenlignet med 22 % (7 av 31) av sårene behandlet med placebo. Sekundære endepunkter inkluderte blant annet endringer i smerteintensitet, 100% sårlukking ved uke 8-12, samt pasientrapporterte utfall som EQ-5D-5L og skindex-29. I tillegg ble det utført en åpen forlengelsesstudie (OLE) for å samle inn data om langtidssikkerhet ved bruk utover den 26 ukers behandlingsperioden i hovedstudien.
Preliminær PICO[1]	**P:** I tråd med endelig godkjent indikasjon; behandling av sår hos pasienter med dystrofisk epidermolysis bullosa (DEB) med mutasjon(er) i kollagentype VII alfa 1-kjede (COL7a1)-gen, fra fødsel.

[1] Pasientpopulasjon, intervensjon, komparator og utfallsmål relevant for en eventuell metodevurdering

	I: Beremagen geperpavec er en tropikal genterapi hvor et modifsert herpesvirus (inneholder COL7A1-genet) er oppløst i en gel, brukt i tråd med anbefalt dosering i preparatomtalen (SPC). Sår som ikke behandles med B-VEC skal behandles med symptomlindrende behandling, og etter fjerning av 24 timers kompress med B-VEC. **C:** Dagens standardbehandling: Konservativt sårstell, smertelindring, forebygging, behandling av infeksjoner og anemier. **O:** Overlevelse, sårtilheling, bandasjeskift, smerte reduksjon, infesjonsrate, helserelatert livskvalitet, ressursbruk og sikkerhet.
Vurdering fra Direktoratet for medisinske produkter	DEB er en svært sjelden sykdom. B-VEC representerer en ny behandlingsmetode (lokal genterapi) for denne pasientgruppen. Produsent forteller at den aktuelle prevalente populasjonen for DEB er <30 pasienter i Norge. En norsk kliniker estimerer en prevalens på ca. 10 personer i Norge, med en insidens på <1 pasient per 5 år. Det finnes data fra en fase III placebokontrollert randomisert dobbelt-blindet studie med B-VEC. Studien GEM-3 er avsluttet og fulgte pasientene i 26 uker. DMP vurderer at data fra denne studien kan være egnet for en metodevurdering med en helseøkonomisk analyse.
Anbefaling fra Direktoratet for medisinske produkter (knyttet til metodevurdering)	DMP mener det er nødvendig å vurdere om prioriteringskriteriene er oppfylt ved anmodet bruk. Det foreligger data som kan være egnet for en metodevurdering med en helseøkonomisk analyse (kostnad-nytte-analyse). Saken er egnet for vurdering gjennom JNHB.

Kilder:

1. European Medicines Agency (EMA*). Vyjuvek: EPAR – Product Information, SPC.* https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/vyjuvek-epar-product-information_no.pdf
2. Nye metoder. *Bjørkeneverekstrakt (Filsuvez) – behandling av sår ved epidermolysis bullosa*. Bjørkeneverekstrakt (Filsuvez) - Nye metoder
3. Guide, S. V. m.fl. «Trial of Beremagene Geperpavec (B-VEC) for Dystrophic Epidermolysis Bullosa.» *The New England Journal of Medicine,* 2022; 387(24):2211–2219. DOI: 10.1056/NEJMoa2206663. Trial of Beremagene Geperpavec (B-VEC) for Dystrophic Epidermolysis Bullosa | New England Journal of Medicine

Versjonslogg*

Dato	Hva
06.01.2026	Egnethetsvurdering ferdigstilt hos DMP

*Egnethetsvurderinger oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no. Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.

HELSE SØR-ØST

Innspill til Nye metoder fra ansatte i spesialisthelsetjenesten

Nye metoder innhenter innspill fra fagmiljøer i helseforetakene og fra Legeforeningens fagmedisinske foreninger for å hjelpe Bestillerforum for nye metoder med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på og hvilken type metodevurdering det er mest hensiktsmessig å gi oppdrag om.

Innspillet blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum som blir publisert på nyemetoder.no. Husk derfor å ikke inkludere taushetsbelagte opplysninger, som for eksempel avtalepriser eller informasjon som kan spores til enkeltpasienter. Husk å fylle ut hele spørsmål 6 og 7.

Det er behov for korte og konsise innspill fra avdelinger/fagmiljøer.

Metode - fyll ut ID-nummer (ID2025_xxx)

Forslag: ID2025_029 Beremagen geperpavec (Vyjuvek) til behandling av sår hos pasienter med dystrofisk epidermolysis bullosa (DEB) med mutasjon(er) i kollagen type VII alfa 1-kjeden (COL7A1)-genet, fra fødselen av.

Beremagen geperpavec (Vyjuvek) - Nye metoder

Spørsmål	Faglige innspill
1. Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	Behandlingen i dag er rettet mot konservativt sårstell/dekning av sår/unngåelse av infeksjoner med vanlige skumbandasjer ol. Vi har ingen godkjente medikamenter/behandlinger som er godkjent i Norge som har som mål å gi tilheling av sårene Komparator: det finnes ingen aktuelle komparatorer, jfr forrige svar.
2. Plass i norsk klinisk praksis - Er det klinisk behov for metoden? - Vil legemiddelet/det medisinske utstyret i metoden bli brukt i stedet for annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme i tillegg til dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	Ja, det er et uttalt klinisk behov for metoden, da for pasienter med de mest alvorlige varianter/sykdomsforløp av EB Det vil benyttes med formål å få tilheling av kroniske sår, og vil da også kunne brukes i stedet for nåværende konservativ behandling når sårene evt tilheler i perioder. Primært ser vi dog for oss at metoden vil være et tillegg til dagens behandling med skumbandasjer ol fordi pasientene til enhver tid vil ha både åpne og tilhelede sår, med behov for både nåværende behandling og denne nye behandlingen på samme tid. Det er kun de mest

	alvorlig angrepne pasienter som vil vurderes for denen metoden. Metoden vil være en helt sentral del i den fremtidige behandlingen av pasienter med alvorlig EB. Det er den første dokumenterte topikale behandlingen som har vist entydig god tilheling av sår samt også ved analyser av hudvevet viser at proteinet som er borte i huden og forårsaker sårene returnerer til huden etter påføring på sårene og ta genterapien altså gir tilbakemomst av protenet som trengs for at huden skal kunne gro.
3. Pasientpopulasjonen i Norge - Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Inntil 10-15 pasienter i Norge
4. Andre forhold - Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	VI har hands-on erfaring med 1 pasient. Hudseksjonen OUS har i flere tiår hatt et uformelt ansvar for alle alvorlig angrepne EB pasienter i Norge, og er nå i prosess å søke om nasjonalt behandlinsgansvar. Innføring av denne metoden vil styrke denne tjenestens funksjon og nytte fro pasientgruppen.
5. For metoder som ikke er legemidler (medisinsk utstyr/prosedyrer) - Er du kjent med om det finnes leverandører av tilsvarende metoder/utstyr?	Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.

6. Interesser og eventuelle interessekonflikter

Beskriv relasjoner eller aktiviteter som kan påvirke, påvirkes av eller oppfattes av andre å ha betydning for den videre håndteringen av metoden som det gis innspill på (for eksempel: økonomiske interesser i saken, oppdrag eller andre bindinger).

Ingen

7. Avsender av faglig innspill

Sykehus	OUS

Avdeling	Avdeling for revmatologi, hud- og infeksjonssykdommer
Representert ved: Fagperson (navn og stilling)	Avdelingsleder | Overlege **Jan Cezary Sitek** *Hudseksjonen er* den fremste kompetansen ved denne sykdommen nasjonalt og er i prosess å søke om nasjonalt behandlingsansvar for alvorlig syke EB pasienter. Det bes om at Hudseksjonen ved seksjonsleder Astrid H. Lossius kontaktes dersom denne metoden går videre til en metodevurdering.
Jeg er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet på nyemetoder.no (kryss av):	☒
Jeg har fylt ut hele punkt 6 «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av):	☒

NYE METODER

v. 20.12.2024

Nye metoder: Innspill til metoder, oppdrag og beslutninger

Bruk dette skjemaet for å gi innspill til metoder i Nye metoder uansett hvor de befinner seg i prosessen. Skjemaet skal for eksempel brukes hvis du har innspill til en metode i en anmodning eller et forslag som skal behandles i Bestillerforum for nye metoder. Det skal også brukes for innspill til oppdrag som er gitt av Bestillerforum, og for innspill til beslutninger som er tatt.

Det er generelt ønskelig at innspill kommer inn så tidlig som mulig i prosessen, gjerne før metoden behandles i Bestillerforum.

Utfylt skjema sendes til Sekretariatet for Nye metoder; nyemetoder@helse-sorost.no. Merk e-posten med "innspill" og ID-nummer.

Merk: **Punkt 1-3 og 11 skal fylles ut av alle.** Øvrige punkter fylles ut avhengig av hva innspillet gjelder.

Jeg er klar over at skjemaet kan bli publisert i sin helhet på nyemetoder.no (kryss av): ☒
Har du informasjon du mener ikke kan offentliggjøres, ta kontakt med sekretariatet før innsending**.**

Jeg har fylt ut punkt 11 «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av): ☒

1.Hvilken metode gjelder innspillet?	
ID-nummer*:	ID2025_029
Metodens navn:	Beremagen geperpavec (Vyjuvek)

*ID-nummer finner du på metodesiden på nyemetoder.no og har formen ID2024_XXX.

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Navn	Ida Steinlein
Eventuell organisasjonstilhørighet/arbeidsplass/firma	DEBRA Norge (Org.nr. 983513336)
Kontaktinformasjon - e-post og telefon	Debranorge@outlook.com +4799544463

3. Innspill til metode, oppdrag, eller beslutning (besvares av alle) *Skriv kort og oppsummer gjerne hovedpoenget.*
Dystrofisk epidermolysis bullosa (DEB) er en alvorlig, genetisk hudsykdom som oppstår på grunn av mutasjon i COL7A1-genet. Dette genet koder for kollagen 7, et protein som bidrar til å henge sammen dermis og epidermis. Når dette proteinet mangler eller ikke fungerer, løsner huden lett, og smertefulle sår utvikles selv ved den minste friksjon. Sårene oppstår både utvendig, men også i kroppens indre organer. Majoriteten har også anemier, ernæringsutfordringer og andre komplikasjoner relatert til EB-diagnosen, som ytterligere forverrer betingelsene for sårtilheling.

De rammede har store åpne sår til enhver tid. Dette fører til intense smerter, kroniske infeksjoner og betennelsestilstander samt store funksjonsbegrensninger. Med kroniske sår og dystrofisk arrvev, vil mange også utvikle en aggressiv og dødelig form for hudkreft i ung alder. For mange betyr sykdommen et liv i konstant smerte og betydelig redusert livskvalitet og dessverre også forkortet levetid.

Det finnes ingen behandling som kan helbrede DEB. Pasientene får kun konservativt sårstell, en svært ressurskrevende prosess. De mest alvorlige tilfellene krever flere timer med sårstell daglig, noe som er svært belastende for både pasient og familie. Forbruk av bandasjemateriell er høyt, og helsetjenestene som trengs er omfattende og kostbare.

Vyjuvek er en innovativ topikal genterapi, med godt dokumentert effekt. Den representerer et betydelig fremskritt, og et etterlengtet håp. Behandlingen er utviklet spesielt for pasienter med DEB som har COL7A1-mutasjonen, og har vist evne til å fremme sårtilheling og redusere risikoen for tilbakefall. Gelen påføres ukentlig - metoden er både enkel og gjennomførbar. Det betyr færre åpne sår, mindre smerte og infeksjonsfare med mindre belastning på helsevesen og tjenesteapparatet, og ikke minst: en hverdag med mer frihet og økt livskvalitet for pasient og pårørende.

Data fra studien viser forbedring for pasientene. Kliniske data fra GEM-3-studien viser B-VECs effekt med en sårtilheling på 67 % etter 6 måneder, samt redusert smerte ved bandasjeskift, noe som bedrer livskvaliteten for DEB-pasienter. Hensikten med denne studien var å undersøke effekten av Vyjuvek >6måneder hos DEB pasienter. Behandlingen med B-VEC viste vedvarende effekt, og ingen bivirkninger førte til at behandlingen ble avsluttet.
Marinkovich, M.P., Paller, A.S., Guide, S.V. et al. Long-Term Safety and Tolerability of Beremagene Geperpavec-svdt (B-VEC) in an Open-Label Extension Study of Patients with Dystrophic Epidermolysis Bullosa. Am J Clin Dermatol (2025). https://doi.org/10.1007/s40257-025-00942-y

DEBRA Norge er som nasjonal pasientorganisasjon tett på pasienter og pårørende i hele landet, men også koblet på det større EB-miljøet globalt. Vi kjenner godt til de store livstruende utfordringene DEB medfører. Gjennom vår kontakt med DEBRA-organisasjoner og helsepersonell internasjonalt, har vi erfart at mange pasienter rapporterer betydelig redusert belastning på kroppen etter oppstart med Vyjuvek. Flere beskriver at sårtilhelingen går raskere, noe som i praksis gir lengre perioder uten åpne sår og færre infeksjoner. Vi har også hørt fra helsepersonell at behandlingen brukes strategisk i forbindelse med kirurgi, blant annet ved håndoperasjoner, for å forlenge tiden mellom nødvendige inngrep. Selv om dette er erfaringsbasert og ikke publisert i vitenskapelig litteratur, er det et tydelig og gjennomgående inntrykk vi får fra det internasjonale EB-miljøet. Vi mener slike observasjoner er relevante å ta med i vurderingen av nytten for pasientene, spesielt på sjeldenfeltet. Med denne behandlingen vil de enorme fysiske, emosjonelle, økonomiske og sosiale belastningene bli betydelig redusert. Det kan redde liv.

Mer detaljert informasjon og innspill til PICO*

*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.

4. Kjenner du til om metoden er i bruk i Norge i dag?
Er metoden i bruk utenom kliniske studier i dag (kryss av hvis ja): ☐ Fra hvilket tidspunkt har den vært i bruk: Hvor er eventuelt metoden i bruk:

5. Hvilken pasientgruppe i den norske spesialisthelsetjenesten er metoden aktuell for? (PICO)
Beskriv kortfattet: Pasienter med dystrofisk epidermolysis bullosa (DEB). Fra medlemsmassen vår estimerer vi at <20 personer har diagnosen.

6. Er du kjent med behandlingsalternativer til denne metoden og hvordan disse fungerer for pasientgruppen i dag? (PICO)
Beskriv kortfattet: Per i dag er det ingen behandlingsalternativer i Norge.

7. Har du innspill til hva som vil være viktig for pasienter som er aktuelle for behandling med metoden? (PICO)
Hva kan oppfattes som en fordel for pasienter og brukere med denne metoden sammenlignet med aktuelle alternativer? Hvilke endepunkter/resultater av behandlingen er det aktuelt å måle? Beskriv kortfattet: **Fordeler med denne metoden sammenliknet med aktuelle alternativer:** På nåværende tidspunkt finnes det ingen andre behandlinger for DEB. Vyjuvek er den første av sitt slag, og vi mener Norge må sikre tilgang til denne behandlingen raskt, slik at norske EB-pasienter ikke henger etter i utviklingen vi ser i andre land. Pasienter med DEB kan ha forkortet levetid og trenger tilgang på livsforlengende behandling. Vi oppfatter dette som tidskritisk. For pasienter med DEB er det viktigste at antall nye sår reduseres, samt at eksisterende sår heler raskere og forblir lukket. Vyjuvek har i studier vist evne til å fremme sårtilheling og redusere tilbakefall. (Marinkovich MP, Gonzalez ME, Guide S, et al. GEM-3: a phase 3 study of beremagene geperpavec (B-VEC), an investigational, topical gene therapy, for the treatment of dystrophic epidermolysis bullosa (DEB). Presented at 2022 AAD Annual Meeting; March 27, 2022; Boston, MA.) For våre medlemmer betyr dette større frihet i hverdagen grunnet mindre smerter og sårbehandling, lavere risiko for infeksjoner og andre livstruende komplikasjoner. **Relevante endepunkter for måling:** - Sårtilheling: Konkret hvor stor andel av sårene som oppnår fullstendig tilheling innen en definert tidsperiode (for eksempel innen 3 eller 6 måneder). - Sårfri intervall: Hvor lenge sårene forblir hele før de eventuelt bryter opp igjen

- Antall nye sår: Reduksjon i antall nye sår er et sentralt utfallsmål.
- Smerte: For eksempel målt med standardiserte smerteskalaer under sårstell
- Reduksjon av infeksjoner og øvrige komplikasjoner.

Samlet sett representerer disse måleparameterne det som har størst betydning for pasientene: mindre sårbelastning fører til redusert smerte og lavere risiko for alvorlige og livstruende komplikasjoner, noe som igjen gir bedre livskvalitet og økt mestring i hverdagen.

8. Spesielt for medisinsk utstyr (besvares av leverandør): CE-merking

Foreligger det CE-merking for bruksområdet som beskrives i metoden? I så fall angi type og tidspunkt:

9. Spesielt for legemidler (besvares av leverandør): Markedsføringstillatelse (MT)

Har legemiddelet MT for indikasjonen som omfattes av metoden? Angi i så fall tidspunkt eller ventet tidspunkt for MT:

10. Andre kommentarer

DEBRA Norge vil sterkt understreke hvor kritisk det er å få denne behandlingen tilgjengelig for pasientene så snart som mulig. Vi vet at det allerede foreligger svært gode erfaringer med Vyjuvek.

Vyjuvek har vært tilgjengelig i USA siden 2023, og gjennom internasjonale EB-konferanser kjenner vi til flere tilfeller der pasienter har mottatt behandlingen, til tross for at dette ikke er offentlig dokumentert i litteraturen. Flere har fått tilgang gjennom privat finansiering eller individuelle unntak, noe som understreker behandlingsbehovet. DEBRA Norge vil derfor sterkt understreke hvor avgjørende det er at Vyjuvek blir tilgjengelig for norske pasienter så snart som mulig, basert på de gode erfaringene internasjonalt.

Et eksempel på dette er EB-Clinet-konferansen, som er en internasjonal plattform for helsepersonell og forskere som arbeider med epidermolysis bullosa. Under EB-Clinet har det blitt presentert både kliniske resultater og pasienthistorier som tydelig viser de positive effektene av Vyjuvek. Dessverre så er ikke disse dokumentene blitt publisert i sin helhet. Derimot så har denne case-rapporten blitt publisert angående en pasient med arrdannende øyebetennelse forårsaket av dystrofisk epidermolysis bullosa som fikk lokal øyebehandling med genterapien B-VEC. Behandlingen var assosiert med forbedret syn etter kirurgi. *Tovar Vetencourt, A., Sayed-Ahmed, I., Gomez, J., Chen, H., Agostini, B., Carroll, K., Parry, T., Krishnan, S., & Sabater, A. L. (2024). Ocular gene therapy in a patient with dystrophic epidermolysis bullosa. The New England Journal of Medicine, 390(6)*

Ocular Gene Therapy in a Patient with Dystrophic Epidermolysis Bullosa | New England Journal of Medicine

Pasienthistorier:

https://www.vyjuvek.com/patient-stories/

Andre kilder:

https://ebconnect.org/page/educational-videos

https://www.vyjuvekhcp.com/efficacy-safety-data/

Krystal Biotech Announces European Commission Approval of VYJUVEK® for the Treatment of Dystrophic Epidermolysis Bullosa

Artikkel om belastningen av DEB, studier om B-VEC og råd til både leger og pasienter om bruk i hjemmet og i forbindelse med operasjoner. *Paller, A. S., Guide, S. V., Ayala, D., Gonzalez, M. E., Lucky, A. W., Bagci, I. S., & Marinkovich, M. P. (2024). Practical considerations relevant to treatment with the gene therapy beremagene geperpavec-svdt for dystrophic epidermolysis bullosa. Journal of Dermatological Treatment, 35(1).* *https://doi.org/10.1080/09546634.2024.2350232*

DEBRA Norge mener det er etisk uforsvarlig å ikke innføre Vyjuvek, da det gir mulighet for forbedret livskvalitet og økt levealder for denne svært sårbare pasientgruppen. DEBRA Norge understreker at investering i denne metoden langsiktig kan være samfunnsøkonomisk fordelaktig, med reduserte kostnader knyttet til helse- og omsorgstjenester.

Nasjonal strategi for sjeldne diagnoser pålegger helsemyndighetene å sørge for systematisk vurdering og prioritering av nye behandlinger for sjeldne tilstander. Siden EB er en sjelden og alvorlig sykdom, styrker dette kravet vårt om rask innføring av behandlinger som Vyjuvek. Behandlingene vil berøre svært få pasienter, men gi stor helsegevinst per individ, og bør derfor ikke utsettes på grunn av samlet budsjettbelastning.

Vyjuvek representerer et etterlengtet håp og vil være den viktigste behandlingen for et lengre og bedre liv for dem som i dag lider, og det er vår klare oppfordring at metoden tas i bruk så fort som mulig. Vi kjenner svært godt til pasientenes behov og utfordringer, og mener det er avgjørende at Vyjuvek implementeres raskt for å hindre ytterligere lidelse og potensielt unødvendige dødsfall.

11. Interesser og eventuelle interessekonflikter

Beskriv dine relasjoner eller aktiviteter som kan påvirke, påvirkes av eller oppfattes av andre å ha betydning for den videre håndteringen av metoden som det gis innspill på (for eksempel: økonomiske interesser i saken, oppdrag eller andre bindinger).

Beskriv kortfattet: DEBRA Norge har ingen interessekonflikter

NYE METODER

Saksnummer 003-26 Oppsummering fra sekretariatet

Anmodning: ID2025_088 Daratumumab (Darzalex) som monoterapi til behandling av voksne med høyrisiko ulmende myelomatose.

Kort om metoden fra anmodningen:

- Den som anmoder om vurdering av legemidlet er leverandøren som har markedsføringstillatelse (MT): Johnson & Johnson Innovative Medicine.
- Anmodningen gjelder en indikasjonsutvidelse.
- Administrasjonsform: subkutan injeksjon.
- Farmakoterapeutisk gruppe: Anti-CD38 monoclonal antibody.
- Det aktuelle virkestoffet er tidligere behandlet i Nye metoder. Se oversikt over id-nr. under pkt. 3.1. Noen av indikasjonene er innført.
- Leverandør er ikke kjent med at andre virkestoff / legemidler er vurdert til samme indikasjon.
- Markedsføringstillatelse (MT) i Norge ble gitt 23.07.2025.
- Forventet tidspunkt for levering av dokumentasjon: Q2/Q3 2026.
- Sykdomsbeskrivelse: Ulmende myelomatose (*«Smoldering multiple myeloma (SMM)»*) er en tilstand der sykdommen enda ikke har utviklet seg til aktiv myelomatose.
- Dagens behandling: Høyrisiko ulmende myelomatose (*SMM)* behandles ikke per i dag.
- Leverandør skriver at tilbakemeldinger fra klinikere viser at det pågår en diskusjon om hvorvidt pasienter med ulmende myelomatose, som i dag regnes som friske, bør tilbys behandling. Den brede høyrisikodefinisjonen brukt i AQUILA-studien anses som lite relevant i norsk praksis, men studiens overlevelsesdata tyder på at noen pasienter kan ha nytte av tidlig behandling. Klinikerne anbefaler derfor å benytte den strengere Mayo-modellen fra 2018 (20/2/20-kriteriene) for å identifisere pasienter med reell høy risiko for progresjon til myelomatose. Anmodningen gjelder dermed primært pasienter som oppfyller disse Mayo 2018-kriteriene.
- Prognose: Pasienter som oppfyller to eller flere av Mayo-kriteriene har rundt 50 % risiko for progresjon til myelomatose innen to år, og regnes som høyrisiko. Ved alle tre kriterier er risikoen nær 80 %. Disse pasientene vurderes derfor som aktuelle for behandling. Samtidig er myelomatose fortsatt en uhelbredelig sykdom, med betydelig prognostisk variasjon. Nye tall fra Myelomregisteret Midt-Norge (2025) viser en median totaloverlevelse på om lag 67 måneder for pasienter med symptomatisk og ulmende myelomatose.
- Pasientgrunnlag:
    - Nydiagnostiserte pasienter*: 594
    - Smoldering Multiple Myeloma**: 105 (17.7%)
    - High-risk 20/2/20 Mayo 2018**: 38 (36%)

  *Kreftregisteret

  **Multiple Myeloma Registry in Central Norway – approx. 18% are diagnosed wtih smoldering myeloma (SMM)
- Daratumumab er innført til behandling av nydiagnostiserte pasienter som ikke er aktuelle for ASCT (ID2019_079) basert på en pris-volumavtale. Pris-volumavtalen kan justeres til å inkludere pasienter med høyrisiko ulmende myelomatose (basert på Mayo 2018-kriteriene).
- Leverandør foreslår en “Single Technology Assessment” med helseøkonomisk analyse (kostnad-per-QALY)”.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF:

- Sykehusinnkjøp HF har gitt tilbakemelding om at metoden ikke er egnet for tidlig faglig vurdering.

Egnethetsvurdering fra Direktoratet for medisinske produkter (vedlagt):

- Anmodningen gjelder først og fremst pasienter med høy risiko SMM basert på Mayo 2018 kriteriene. Dette utgjør 158 (40 %) av de totalt 390 pasientene i ITT populasjonen fra studien.
- Preliminær PICO:
    - P: I tråd med endelig godkjent indikasjon. Subgruppeanalyser basert på andre definisjoner av høyrisiko sykdom enn i den kliniske studien kan være relevante, slik også J&J løfter, og kan leveres som supplement.
    - I: Daratumumab brukt i tråd med anbefalt dosering i preparatomtale.
    - C: Aktiv monitorering.
    - O: Overlevelse, progresjonsfri overlevelse, helserelatert livskvalitet, ressursbruk.
- Vurdering fra DMP:
    - AQUILA-studien er et relevant datagrunnlag for metodevurdering med tilhørende helseøkonomisk analyse.
    - DMP vurderer at det er knyttet usikkerhet til relevansen av definisjonen av høyrisiko-populasjonen i AQUILA-studien sammenlignet med dagens kliniske praksis.
    - Siden den gang har Mayo-kriteriene blitt oppdatert til Mayo 2018 («20/2/20»), som gir en mer restriktiv definisjon av høyrisiko sykdom. Denne modellen, som bygger på tre målbare parametere (M-protein, frie lette kjeder og benmargsplasmaprosent), er nå den mest brukte og validerte risikomodellen og danner grunnlaget for subpopulasjonen J&J foreslår.
    - Videre er MWG 2020-kriteriene blitt introdusert og utgjør trolig den mest anerkjente standarden i dagens kliniske praksis. IMWG 2020 risikostratifisering vil kreve noe mer omfattende genetisk og bildemessig screening enn det som gjøres rutinemessig i norsk praksis for ulmende myelomatose.
    - Fordi AQUILA-studien brukte eldre kriterier, samsvarer ikke studiepopulasjonen fullt ut med pasientene som vil behandles i norsk klinisk praksis, noe som skaper usikkerhet om overførbarheten av resultatene.
    - Subgruppeanalyser basert på andre definisjoner av høyrisiko sykdom kan derfor være relevante for å belyse den eksterne validiteten av studieresultatene. Det påpekes imidlertid at slike analyser er post-hoc og basert på et begrenset antall pasienter. Videre er de ikke justert for type I-feil og randomiseringen var ikke stratifisert basert på ulike risikomodeller. Resultatene fra slike analysene må derfor tolkes med forsiktighet.
- Anbefaling fra DMP:
    - DMP mener det er nødvendig å vurdere om prioriteringskriteriene er oppfylt ved godkjent indikasjon. Det foreligger data som kan være egnet for en metodevurdering med en helseøkonomisk analyse.
    - DMP mener en metodevurdering bør ta utgangspunkt i den totale ITT populasjonen fra studien. Den aktuelle subpopulasjonen løftet fram av J&J anses relevant, og kan belyses gjennom tilleggsanalyser. Ulike subpopulasjoner relevante for den helseøkonomiske analysen vil imidlertid være gjenstand for vurdering som del av utredningen ved en eventuell metodevurdering.

Innspill – innspillene er vedlagt

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:

- Helse Midt-Norge RHF: Ingen innspill.
- Helse Nord RHF: Ingen innspill.
- Helse Sør-Øst RHF: Ingen innspill.
- Helse Vest RHF: Ingen innspill.

Innspill fra fagmedisinsk forening (FMF):

- 1 innspill (Norsk selskap for hematologi).

Innspill fra Helsedirektoratet:
Divisjon spesialisthelsetjenester og internasjonalt samarbeid: Ingen nasjonale faglige retningslinjer vil bli påvirket.

Divisjon helseøkonomi og personell: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene 01.05.2017.

Anmodning om vurdering av legemiddel i Nye metoder

Skjema for leverandører

En leverandør som ønsker offentlig finansiering av et legemiddel/legemiddelindikasjon i den norske spesialisthelsetjenesten, skal anmode om vurdering i Nye metoder ved å fylle ut dette skjemaet.

Utfylt anmodningsskjema sendes til Nye metoder: nyemetoder@helse-sorost.no

Leverandøren skal på anmodningstidspunktet både ha et forslag til type helseøkonomisk analyse og en plan for når de leverer dokumentasjonen. Merk at dokumentasjon i henhold til oppdraget fra Bestillerforum for nye metoder må leveres inn senest 12 måneder etter anmodningstidspunktet.

Hele anmodningsskjemaet skal fylles ut. Mer informasjon og veiledning finnes i artikkelen For leverandører (nyemetoder.no)

Merk: Skjemaet vil bli publisert i sin helhet på nyemetoder.no.

Innsender er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet (må krysses av): ☒

Fyll ut dato for innsending av skjema: 23.10.2025

1 Kontaktopplysninger	
1.1 Leverandør (innehaver/søker av markedsføringstillatelse i Norge)	Johnson & Johnson Innovative Medicine
1.2 Navn kontaktperson	Nikolas Weise
1.3 Stilling kontaktperson	HEMAR
1.4 Telefon	+47 407 02 004
1.5 E-post	Nweise1@its.jnj.com
Ekstern representasjon - vedlegg fullmakt	
1.6 Navn/virksomhet	
1.7 Telefon og e-post	

2 Legemiddelinformasjon og indikasjon	
2.1 Hva gjelder anmodningen? *Kryss av for hva anmodningen gjelder*	Et nytt virkestoff ☐ En indikasjonsutvidelse / ny indikasjon ☒ En ny styrke eller formulering ☐
2.2 Hvilken indikasjon gjelder anmodningen?	Daratumumab (Darzalex) til behandling av voksne pasienter med høyrisiko ulmende myelomatose.

Indikasjonen skal oppgis på norsk. Hvis prosess for godkjenning pågår, oppgi også indikasjon på engelsk. *Merk: Leverandør skal anmode om vurdering av hele indikasjonen som de har fått godkjent eller søker om godkjenning for. Dersom leverandør foreslår en avgrensning til undergrupper, må dette begrunnes og leverandør må levere dokumentasjonen som trengs for å foreta en vurdering av undergruppen i tillegg til dokumentasjonen for hele indikasjonen.*	Basert på tilbakemeldinger fra de tre klinikerne som ble konsultert i forbindelse med denne HTA-forespørselen, pågår det en diskusjon om hvorvidt pasienter med smoldering myelomatose (SMM) – som per i dag anses som friske – i det hele tatt bør tilbys behandling. Dette skyldes at pasientgruppen tradisjonelt ikke har vært vurdert som aktuell for behandling. Definisjonen av «høy risiko» i den sentrale AQUILA-studien ble imidlertid ikke ansett som relevant for norsk kontekst, da den ble vurdert som altfor bred. Likevel ble det påpekt at den observerte overlevelsesgevinsten (OS) i studien – til tross for den brede definisjonen – samt den tett oppfølgte kontrollgruppen, indikerer at enkelte pasienter kan ha nytte av tidlig behandling. Klinikerne anbefalte derfor å benytte den strengere Mayo-stratifiseringsmodellen fra 2018 (20/2/20-kriteriene) for å identifisere pasienter med reell høy risiko. Disse pasientene anses å ha såpass høy risiko for å få myelomatose (se punkt 10.5) at det er ønskelig å kunne diskutere og eventuelt tilby behandling. Anmodningen gjelder derfor først og fremst pasienter med høy risiko SMM basert på Mayo 2018 kriteriene.
2.3 Handelsnavn	Darzalex
2.4 Generisk navn/virkestoff	Daratumumab
2.5 ATC-kode	L01F C01
2.6 Administrasjonsform og styrke *Oppgi også forventet dosering og behandlingslengde* *Skriv kort*	Subcutaneous formulation til injection, 1800 mg Dosing: Cycle 1-2: Weekly Cycle 3-6: Biweekly Cycle 7-39: Every fourth week 1 cycle = 28 days (4 weeks).
2.7 Farmakoterapeutisk gruppe og virkningsmekanisme. *Skriv kort*	Anti-CD38 monoclonal antibody

3 Historikk – virkestoff og indikasjon

3.1 Har Nye metoder behandlet metoder med det aktuelle virkestoffet tidligere? *Hvis ja, oppgi ID-nummer til metoden/metodene i Nye metoder*	Ja ☒ Nei ☐ ID-nummer: ID2016_026 ID2017_010

	ID2017_011 ID2018_007 ID2018_074 ID2019_078 ID2019_079 ID2021_029 ID2021_031 ID2024_006 ID2025_078
3.2 Er du kjent med om andre legemidler/virkestoff er vurdert i Nye metoder til samme indikasjon? *Hvis ja, oppgi ID-nummer til metoden/metodene i Nye metoder*	Ja ☐ Nei ☒ ID-nummer:
3.3 Er du kjent med om det er gjennomført en metodevurdering i et annet land som kan være relevant i norsk sammenheng? *Hvis ja, oppgi referanse*	Ja ☐ Nei ☒ Referanse: -

4 Status for markedsføringstillatelse (MT) og markedsføring

4.1 Har legemiddelet MT i Norge for en eller flere indikasjoner? *Hvis ja - skriv inn dato for norsk MT for den første indikasjonen*	Ja ☒ Nei ☐ Dato for MT for første indikasjon: 20. mai 2016
4.2 Markedsføres legemiddelet i Norge?	Ja ☒ Nei ☐
4.3 Har legemiddelet MT i Norge for anmodet indikasjon? *For alle metoder: Fyll ut prosedyrenummer i EMA (det europeiske legemiddelbyrået)*	MT i Norge: Ja ☒ Nei ☐ Prosedyrenummer i EMA: EMA/H/C/4077/II/077
Hvis metoden ikke har MT i Norge, fyll ut forventet tidspunkt (måned/år) for CHMP opinion i EMA. *Hvis metoden har MT i Norge, fyll ut dato for MT*	**Hvis metoden ikke har MT**: Forventet tidspunkt for CHMP opinion i EMA (måned/år): Forventet tidspunkt for markedsføringstillatelse (MT) for den aktuelle indikasjonen i Norge (måned/år):

	Hvis metoden har MT: Dato for MT i Norge for den aktuelle indikasjonen: 23.07.2025
4.4 Har legemiddelet en betinget markedsføringstillatelse for anmodet indikasjon? *Hvis ja, fyll ut en beskrivelse av hva som skal leveres til EMA og når.*	Ja ☐ Nei ☒ Beskrivelse:
4.5 Har anmodet indikasjon vært i «accelerated assessment» hos EMA?	Ja ☐ Nei ☒
4.6 Har legemiddelet «orphan drug designation» i EMA? *Hvis ja, fyll ut dato*	Ja ☒ Nei ☐ Dato for «orphan drug designation»: 17.07.2013

5 Ordning for forenklet vurdering av PD-(L)1-legemidler	
5.1 Er legemiddelet registrert i Nye metoders ordning «Forenklet vurdering av PD-(L)1-legemidler"?	Ja ☐ Nei ☒

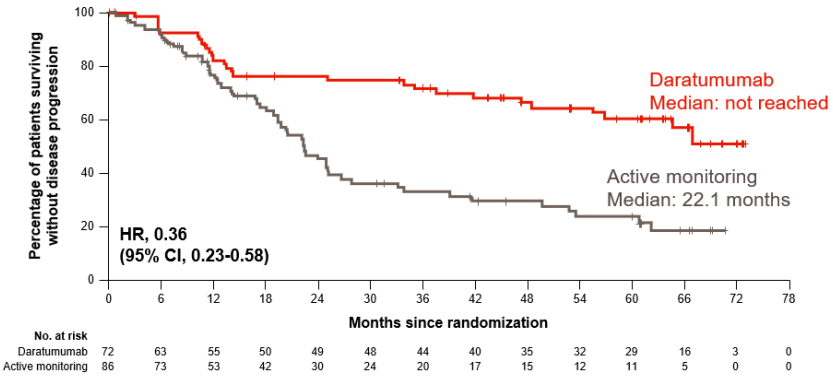
6 Sammenlignbarhet og anbud	
6.1 Finnes det andre legemidler med lignende virkningsmekanisme og /eller tilsvarende effekt til den aktuelle indikasjonen?	Ja ☒ Nei ☐ Kommentar: Lignende virkemekanisme.
6.2 Vurderer leverandør at legemiddelet i anmodningen er sammenlignbart med et eller flere andre legemidler som Nye metoder har besluttet å innføre til den samme indikasjonen? *Hvis ja, hvilke(t)? Oppgi ID-nummer på metoden/metodene i Nye metoder*	Ja ☐ Nei ☒ Legemiddel og ID-nummer:
6.3 Er det eksisterende anbud på terapiområdet som kan være aktuelt for legemiddelet?	Ja ☐ Nei ☒ Kommentar:

	There is an existing tender for the disease area (benmargskreft). However, we are currently not familiar with any available treatments for this patient group in Norway.

7 Nordisk samarbeid JNHB (Joint Nordic HTA-bodies)	
7.1 Er anmodet indikasjon aktuell for utredning i det nordiske HTA-samarbeidet JNHB? *Hvis nei, begrunn kort*	Ja ☐ Nei ☒ Begrunnelse: Ulike krav & tidslinjer

8 Europeisk samarbeid om vurdering av relativ effekt og sikkerhet (HTAR)	
8.1 Er anmodet legemiddel/indikasjon omfattet av regelverket for utredning av relativ effekt og sikkerhet i europeisk prosess (HTAR)? *Hvis ja, fyll ut dato for søknad om MT til EMA*	Ja ☐ Nei ☒ Dato for søknad til EMA:

9 Helseøkonomisk dokumentasjon og forslag til helseøkonomisk analyse	
9.1 Hvilken type helseøkonomisk analyse foreslår leverandøren? *F.eks. kostnad-per-QALY analyse eller kostnadsminimeringsanalyse.* *Begrunn forslaget*	Single Technology Assessment with health economic analysis (cost-per-QALY). Cost-effectiveness of Darzalex should be assessed for the requested patient population, except it can with reasonable certainty be assumed that Darzalex will be cost-effective with the current resource use and considering AQUILA stop-criteria for this patient group («low decision uncertainty»). This may be the case as the limited treatment duration of 36 months, and a significant difference of PFS with a HR of 0.36 (Mayo 2018 patient population) may lead to savings at a later point of time, as a significant number of patients not being treated are starting standard therapy with often longer mean treatment durations and/or additional treatment lines. That may allow for a conclusion of relatively low decision uncertainty linked to reimbursement, with today's ressource use for Darzalex in treatment early lines. However, a full cost-per-QALY analysis can be provided.

	Progression to MM by IMWG SliM-CRAB criteria in patients with high risk per Mayo 2018 criteria  Source: Dimopoulos M-A, et al. Phase 3 Randomized Study of Daratumumab Monotherapy Versus Active Monitoring in Patients with High-Risk Smoldering Multiple Myeloma: Primary Results of the Aquila Study. Blood 144 (2024): 773.
9.2 Pasientpopulasjonen som den helseøkonomiske analysen baseres på, herunder eventuelle undergrupper.	Clinicians consulted for this request for assessment specified that only the high-risk patients based on the 20/2/20 (Mayo 2018) criteria will be relevant for Norwegian clinical practice.
9.3 Hvilken dokumentasjon skal ligge til grunn? (H2H studie, ITC, konstruert komparatorarm etc.) *Angi det som er relevant med tanke på hvilken type analyse som foreslås.*	H2H study
9.4 Forventet legemiddelbudsjett i det året med størst budsjettvirkning i de første fem år.	Expected to be low, as as combinations in later lines will be significantly delayed particularly for high-risk group (Mayo 2018).
9.5 Forventet tidspunkt (måned og år) for levering av dokumentasjon til Direktoratet for medisinske produkter og/eller Sykehusinnkjøp HF. *Tidspunkt må oppgis*	Q2/Q3 2026

10 Sykdommen og eksisterende behandling	
10.1 Sykdomsbeskrivelse for aktuell indikasjon *Kort beskrivelse av sykdommens patofysiologi og klinisk presentasjon / symptombilde, eventuelt inkl. referanser*	Smoldering multiple myeloma (SMM) is a proliferative disorder of plasma cells that arises when a single plasma cell undergoes an oncogenic event leading to over-proliferation and an abnormally high number of plasma cell clones in the bone marrow. It is a premalignant, intermediate clinical stage between asymptomatic monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and active or symptomatic multiple myeloma (MM). Although considered asymptomatic, high-risk SMM can cause fatigue, weakness and pain, as well as psychological distress over the impending development into currently incurable MM at similar level to MM patients. MM is an incurable, rare haematological cancer, characterised by the presence of end-organ damage with accompanying complications and severe prognosis. Sources: Jean-Baptiste et al., 2020. Maatouk et al., 2019.
10.2 Fagområde *Angi hvilket fagområde som best beskriver metoden*	Velg fagområde fra menyen: Kreftsykdommer
10.3 Kreftområde *Hvis metoden gjelder fagområdet Kreftsykdommer, angi hvilket kreftområde som er aktuelt*	Velg kreftområde fra menyen: Blod- beinmargs- og lymfekreft
10.4 Dagens behandling *Nåværende standardbehandling i Norge, inkl. referanse*	High-risk SMM is not treated as of today.
10.5 Prognose *Beskriv prognosen med nåværende behandlingstilbud, inkl. referanse*	According to data from the International Myeloma Working group and studies validating the Mayo model, patients meeting two or more of the 20/2/20 criteria have a 50 % risk of progression within two years, considered «high-risk». Patients meeting all three criteria have a risk close to 80 % of progression to MM

	within 2 years. MM remains still an uncurable disease, with prognosis can vary significantly across patients. Data from the Myeloma Registry Central Norway 2025 shows that patients with symptomatic and smoldering myeloma have a medain overall survival (OS) of about 67 months.
10.6 Det nye legemiddelets innplassering i behandlingsalgoritmen	New treatment for high-risk patients with SMM.
10.7 Pasientgrunnlag *Beskrivelse, insidens og prevalens av pasienter omfattet av aktuell indikasjon* i Norge, inkl. referanse.* *Antall norske pasienter antatt aktuelle for behandling med legemiddelet til denne indikasjonen.* ** Hele pasientgruppen som omfattes av aktuell indikasjon skal beskrives*	According to the Multiple Myeloma Registry Central Norway 2025, about 38 patients will be relevant for treatment per year: Newly diagnosed patients (C90)*: 594 Smoldering Multiple Myeloma (C90.1)**: 105 (17.7%) High-risk 20/2/20 Mayo 2018**: 38 (36%) *Kreftregisteret **Multiple Myeloma Registry in Central Norway – approx. 18% are diagnosed wtih smoldering myeloma (SMM)

11 Studiekarakteristika for relevante kliniske studier

	Studie 1	Studie 2	Studie 3
11.1 Studie-ID *Studienavn, NCT-nummer, hyperlenke*	AQUILA NCT03301220 https://clinicaltrials.gov/study/NCT03301220		
11.2 Studietype og -design	Phase 3 Randomized, Multicenter Study of Subcutaneous (SC)		

	Daratumumab Versus Active Monitoring in Subjects With High-Risk Smoldering Multiple Myeloma (SMM). 390 patients were randomised 1:1 to receive SC daratumumab or active monitoring and stratified based on the number of risk factors associated with progression to MM. The trial included a screening phase, a treatment phase with 28-day Cycles, an end-of-active monitoring/ treatment visit, and a follow-up phase.		
11.3 Formål	The primary objective of this study is to determine whether treatment with daratumumab SC prolongs progression-free survival (PFS) compared with active monitoring in participants with high-risk SMM.		
11.4 Populasjon *Viktige inklusjons- og eksklusjonskriterier*	Adults of at least 18 and older diagnosed with high-risk SMM. Patients had to be at high risk of progression		

	to active MM, with a percentage of clonal plasma cells in the bone marrow of ≥10% and at least one of the following criteria: serum M-protein ≥30 g/L, IgA SMM, immunoparesis with reduction of two uninvolved immunoglobulins, involved-to-uninvolved serum FLC ratio ≥8 to <100, and BMPCs >50% to <60%.		
11.5 Intervensjon (n) *Dosering, doseringsintervall, behandlingsvarighet*	Participants will receive daratumumab SC injection (daratumumab 1800 mg + rHuPH20 [2000 U/mL]) - once weekly for Cycles 1 and 2 (Days 1, 8, 15, and 22 of each week), - every 2 weeks for Cycle 3 to Cycle 6 (Days 1 and 15), and thereafter - every 4 weeks (Day 1) until 39 cycles or up to 36 months or until confirmed disease progression, unacceptable toxicity or withdrawal from the study treatment, study termination or study completion. Each cycle is 28 days in duration		

11.6 Komparator (n) *Dosering, doseringsintervall, behandlingsvarighet*	Active monitoring		
11.7 Endepunkter *Primære, sekundære og eksplorative endepunkter, herunder definisjon, målemetode og ev. tidspunkt for måling*	Primary Endpoint: PFS Key secondary endpoints: ORR CR rate Time to First-Line Treatment for MM PFS2 OS EQ-5D-5L		
11.8 Relevante subgruppeanalyser *Beskrivelse av ev. subgruppeanalyser*	High-risk patient population based on Mayo 2018 20/2/20 criteria		
11.9 Oppfølgingstid *Hvis pågående studie, angi oppfølgingstid for data som forventes å være tilgjengelige for*	65.2 months		

vurderingen hos Direktoratet for medisinske produkter samt den forventede/planlagte samlede oppfølgingstid for studien			
11.10 Tidsperspektiv resultater *Pågående eller avsluttet studie? Tilgjengelige og fremtidige datakutt*	Active. ~2027/2028		
11.11 Publikasjoner *Tittel, forfatter, tidsskrift og årstall. Ev. forventet tidspunkt for publikasjon*	Dimopoulos MA, et al. Phase 3 Randomized Study of Daratumumab Monotherapy versus Active Monitoring in Patients with High-risk Smoldering Multiple Myeloma: Primary Results of the AQUILA study. Oral presentation. American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting; December 7-10, 2024.		

12 Igangsatte og planlagte studier	
12.1 Er det pågående eller planlagte studier for legemiddelet innenfor samme indikasjon som kan gi ytterligere informasjon i fremtiden? *Hvis ja, oppgi forventet tidspunkt*	Ja ☐ Nei ☒
12.2 Er det pågående eller planlagte studier for legemiddelet for andre indikasjoner?	Ja ☒ Nei ☐ A variety of studies are on-going for other indications.

13 Diagnostikk	
13.1 Vil bruk av legemiddelet til anmodet indikasjon kreve diagnostisk test for analyse av biomarkør? *Hvis ja, fyll ut de neste spørsmålene*	Ja ☒ Nei ☐
13.2 Er testen etablert i klinisk praksis? *Hvis ja, testes pasientene rutinemessig i dag?*	Ja ☒ Nei ☐ Hvis ja, testes pasientene rutinemessig i dag? Ja ☒ Nei ☐
13.3 Hvis det er behov for en test som ikke er etablert i klinisk praksis, beskriv behovet inkludert antatte kostnader/ressursbruk	

14 Andre relevante opplysninger	
14.1 Har dere vært i kontakt med fagpersoner (for eksempel klinikere) ved norske helseforetak om dette legemiddelet/indikasjonen? *Hvis ja, hvem har dere vært i kontakt med og hva har de bidratt med?* *(Relevant informasjon i forbindelse med rekruttering av fageksperter i Nye metoder)*	Ja ☒ Nei ☐ Magnus Moksnes Tobias Schmidt Slørdahl Frida Bugge Askeland Clinicians have, among others, evaluated to which degree patients with high-risk SMM at all should be treated. They also evaluated the relevance of AQUILA, including OS and PFS data, subsequent treatments as well as patient population and number for Norwegian clinical practice.
14.2 Anser leverandør at det kan være spesielle forhold ved dette legemiddelet som gjør at en innkjøpsavtale ikke kan basere seg på flat rabatt for at legemiddelet skal kunne oppfylle prioriteringskriteriene? *Hvis ja, begrunn kort.*	Ja ☒ Nei ☐ Darzalex has been reimbursed for treatment of newly diagnosed patients not eligible for ASCT (ID2019_079) based on a price-volume agreement (PVA). The PVA may be adjusted to include patients with high-risk SMM (based on Mayo 2018 criteria).

Hvis ja, skal eget skjema fylles ut og sendes til Sykehusinnkjøp HF samtidig med at dokumentasjon til metodevurdering sendes til Direktoratet for medisinske produkter. *Nærmere informasjon og skjema:* Informasjon og opplæring - Sykehusinnkjøp HF	
14.3 Andre relevante opplysninger?	

Informasjon om Nye metoder finnes på nettsiden nyemetoder.no

Direktoratet for medisinske produkter

Egnethetsvurdering	
ID-nummer	**ID2025_088**
Handelsnavn (virkestoff)	Darzalex (daratumumab)
Virkningsmekanisme	Daratumumab er et monoklonalt antistoff som binder seg til CD38, et antigen som er overuttrykt på overflaten av myelomatosetumorceller, samt andre celletyper og vev i ulike nivåer. Når daratumumab binder seg til CD38 på celler stimuleres flere signalveier i immunsystemet som fører til hemming av vekst av tumorceller og induksjon av tumorcellelyse.
Regulatorisk status	Anmodningen gjelder en indikasjonsutvidelse for et kjent virkestoff. Dato for MT i Norge for den aktuelle indikasjonen: 23.07.2025
Aktuell indikasjon	Darzalex som monoterapi er indisert for behandling av voksne pasienter med ulmende myelomatose som har høy risiko for å utvikle myelomatose.
Dosering	Subkutan formulering til injeksjon, 1800 mg: Kur 1-2: Ukentlig Kur 3-6: Hver andre uke Kur 7-39: Hver fjerde uke 1 Kur = 28 dager (4 uker).
Forslag	**Anmodning om vurdering**
Innsendt av	Johnson & Johnson Innovative Medicine (J&J)
Bakgrunn	Indikasjonsutvidelse. J&J ønsker metodevurdering av en subpopulasjon under godkjent indikasjon der man benytter en strengere definisjon av «høy risiko» sykdom.
Begrunnelse i forslag	Definisjonen av «høy risiko» benyttet i den pivotale studien for indikasjonsutvidelsen (AQUILA-studien) ble av norske klinikere konsultert av J&J ikke ansett som relevant for norsk kontekst, da den ble vurdert som altfor bred. Likevel ble det påpekt at den observerte overlevelsesgevinsten (OS) i studien, indikerer at enkelte pasienter kan ha nytte av tidlig behandling. Klinikerne anbefalte derfor å benytte den strengere Mayo-stratifiseringsmodellen fra 2018 (20/2/20-kriteriene) for å identifisere pasienter med reell høy risiko. Anmodningen gjelder derfor først og fremst pasienter med høy risiko SMM basert på Mayo 2018 kriteriene. Dette utgjør 158 (40 %) av de totalt 390 pasientene i ITT populasjonen fra studien.
Preliminær PICO[1]	**P:** I tråd med endelig godkjent indikasjon. Subgruppeanalyser basert på andre definisjoner av høyrisiko sykdom enn i den kliniske studien kan være relevante, slik også J&J løfter, og kan leveres som supplement. **I:** Daratumumab brukt i tråd med anbefalt dosering i preparatomtale.

[1] Pasientpopulasjon, intervensjon, komparator og utfallsmål relevant for en eventuell metodevurdering

	C: Aktiv monitorering. **O:** Overlevelse, progresjonsfri overlevelse, helserelatert livskvalitet, ressursbruk.
Vurdering fra Direktoratet for medisinske produkter	Indikasjonsutvidelsen for den aktuelle indikasjonen er basert på en internasjonal, randomisert, kontrollert fase III-studie (AQUILA-studien) som sammenlignet subkutan daratumumab (n=194) med aktiv overvåking (n=196) hos pasienter med høy risiko ulmende myelomatose. Aktiv overvåking anses som en relevant komparator for norsk klinisk praksis, og studien vurderes å utgjøre et egnet datagrunnlag for en metodevurdering med tilhørende helseøkonomisk analyse. I anmodningen fra J&J fremheves en subgruppe av den totale studiepopulasjonen, der en strengere definisjon av høy-risiko sykdom benyttes (Mayo 2018 / «20/2/20»-modellen). DMP vurderer at det er knyttet usikkerhet til relevansen av definisjonen av høyrisiko-populasjonen i AQUILA-studien sammenlignet med dagens kliniske praksis. I AQUILA-studien ble høyrisiko sykdom definert basert på en kombinasjon av risikofaktorer identifisert gjennom flere ulike risikoklassifiseringsmodeller som var anerkjent på tidspunktet studien ble designet (2015: Rajkumar 2015-, Mayo 2008- og PETHEMA-kriteriene). Siden den gang har Mayo-kriteriene blitt oppdatert (Mayo 2018), noe som har resultert i en mer restriktiv definisjon av høyrisiko sykdom. Mayo 2018 («20/2/20»-modellen) er trolig den mest brukte og validerte kliniske risikomodellen i forskning på høyrisiko ulmende myelomatose, og baserer seg på tre målbare parametere: M-protein, forholdet mellom frie lette kjeder og benmargsplasmakomponent. Det er denne modellen J&J benytter som grunnlag for den foreslåtte subpopulasjonen. Videre har IMWG 2020-kriteriene blitt introdusert, og disse utgjør trolig den mest anerkjente standarden i dagens kliniske praksis. Disse kriteriene oppdaterer tidligere modeller ved å integrere både kliniske parametere og cytogenetiske/biologiske markører, og skal således være egnet for kliniske beslutninger og tidlig intervensjon. IMWG 2020 risikostratifisering vil kreve noe mer omfattende genetisk og bildemessig screening enn det som gjøres rutinemessig i norsk praksis for ulmende myelomatose. Forskjellen mellom de historiske kriteriene som ble brukt i AQUILA-studien og de mer moderne kriteriene som benyttes i dag, innebærer at studiepopulasjonen ikke fullt ut samsvarer med pasientene som vil behandles i norsk klinisk praksis. Dette skaper usikkerhet knyttet til overførbarheten av studiens resultater til dagens målpopulasjon. Subgruppeanalyser basert på andre definisjoner av høyrisiko sykdom kan derfor være relevante for å belyse den eksterne validiteten av studieresultatene. Det påpekes imidlertid at slike analyser er post-hoc og basert på et begrenset antall pasienter. Videre er de ikke justert for type I-feil og randomiseringen var ikke stratifisert basert på ulike risikomodeller. Resultatene fra slike analysene må derfor tolkes med forsiktighet.

Anbefaling fra Direktoratet for medisinske produkter (knyttet til metodevurdering)	DMP mener det er nødvendig å vurdere om prioriteringskriteriene er oppfylt ved godkjent indikasjon. Det foreligger data som kan være egnet for en metodevurdering med en helseøkonomisk analyse. DMP mener en metodevurdering bør ta utgangspunkt i den totale ITT populasjonen fra studien. Den aktuelle subpopulasjonen løftet fram av J&J anses relevant, og kan belyses gjennom tilleggsanalyser. Ulike subpopulasjoner relevante for den helseøkonomiske analysen vil imidlertid være gjenstand for vurdering som del av utredningen ved en eventuell metodevurdering.

Versjonslogg*

Dato	Hva
06.01.2026	Egnethetsvurdering ferdigstilt hos DMP

*Egnethetsvurderinger oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no. Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.

Innspill til Nye metoder fra Legeforeningens fagmedisinske foreninger

Nye metoder innhenter innspill fra fagmiljøer i helseforetakene og fra Legeforeningens fagmedisinske foreninger for å hjelpe Bestillerforum for nye metoder med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på og hvilken type metodevurdering det er mest hensiktsmessig å gi oppdrag om.

Innspillet blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum som blir publisert på nyemetoder.no. Husk derfor å ikke inkludere taushetsbelagte opplysninger, som for eksempel avtalepriser eller informasjon som kan spores til enkeltpasienter. Husk å fylle ut hele spørsmål 6 og 7.

Det er behov for korte og konsise innspill fra avdelinger/fagmiljøer.

Metode - fyll ut ID-nummer (ID2025_xxx)

ID2025-088

Spørsmål	Faglige innspill
1. Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	Ingen etablert behandling i dag. Dette er den eneste godkjente behandlingen for indikasjonen. Komparator er observasjon til man utvikler aktiv myelomatose
2. Plass i norsk klinisk praksis - Er det klinisk behov for metoden? - Vil legemiddelet/det medisinske utstyret i metoden bli brukt i stedet for annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme i tillegg til dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	Behandlingen gir en overlevelsesgevinst i løpet av få år, så det er et klinisk behov De som får daratumumab for ulmende myelomatose vil i mindre grad få daratumumab ved behandling senere. De som progredierer til aktiv myelomatose under behandling vil ikke senere få daratumumab. Hvis man progredierer mye senere kan det være aktuelt å gi daratumumab (eller isatuximab) senere. Metoden for en unik rolle fordi det er den eneste aktuelle behandlingen for denne indikasjonen
3. Pasientpopulasjonen i Norge - Har du kommentarer til pasientpopulasjonen	Søker har brukt pasientpopulasjonen i Midt-Norges myelomatoseregister som referanse for populasjonsstørrelsen som er aktuell. Dette er det

som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	beste registeret vi har, og jeg stiller meg bak tallene som er referert
4. Andre forhold - Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.
5. For metoder som ikke er legemidler (medisinsk utstyr/prosedyrer) - Er du kjent med om det finnes leverandører av tilsvarende metoder/utstyr?	Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.

6. Interesser og eventuelle interessekonflikter

Beskriv relasjoner eller aktiviteter som kan påvirke, påvirkes av eller oppfattes av andre å ha betydning for den videre håndteringen av metoden som det gis innspill på (for eksempel: økonomiske interesser i saken, oppdrag eller andre bindinger).

Jeg driver kliniske studier med alle firmaer som har medikamenter i myelomatose. Jeg tar internasjonale oppdrag for alle firmaer som driver med myelomatose, vanligvis advisory boards og foredrag, men også oppdrag i komitéer som independent response committees og data safety monitoring committees.

7. Avsender av faglig innspill

Fagmedisinsk forening	Norsk selskap for hematologi
Navn, stilling og arbeidsplass	Fredrik Schjesvold, leder Oslo myelomatosesenter, Oslo Universitetssykehus
Jeg er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet på nyemetoder.no (kryss av):	☒
Jeg har fylt ut hele punkt 6 «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av):	☒

NYE METODER

Saksnummer 004-26 Oppsummering fra sekretariatet

Anmodning: ID2025_086 Askiminib (Scemblix) til behandling av voksne pasienter med Philadelphiakromosom-positiv kronisk myelogen leukemi i kronisk fase (Ph+ KML-KF)

Kort om metoden fra anmodningen:

- Den som anmoder om vurdering av legemidlet er leverandøren som har markedsføringstillatelse (MT): Novartis.
- Anmodningen gjelder en indikasjonsutvidelse.
- Legemiddelet er tidligere vurdert og innført i Nye metoder til behandling av voksne med Philadelphiakromosom positiv kronisk myelogen leukemi i kronisk fase (Ph+ KML KF) som tidligere er behandlet med to eller flere tyrosinkinasehemmere (ID2022_028).
- Innplassering i behandlingsalgoritmen: Legemiddelet er relevant både for nylig diagnostiserte pasienter og for de som er tidligere behandlet med TKI.
- Pasientgrunnlag: Det diagnostiseres ca. 50 nye tilfeller av KML årlig, og pasientpopulasjonen er ca. 650 pasienter. De fleste av de nydiagnostiserte (95%) er i kronisk fase og vil omfattes av aktuell indikasjon.
- Askiminib er del av onkologi-anbudet.
- Forventet tidspunkt for CHMP-opinion i EMA: 16. oktober 2025.
- Tidspunkt for markedsføringstillatelse (MT) i Norge for indikasjonen: November/desember 2025.
- Forventet tidspunkt for levering av dokumentasjon til DMP: Q1 2026.
- Leverandør foreslår en kostnadseffektivitetsanalyse (CEA).

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF:

- Sykehusinnkjøp HF har gitt tilbakemelding om at metoden ikke er egnet for tidlig faglig vurdering.

Egnethetsvurdering fra Direktoratet for medisinske produkter (DMP) (vedlagt):

- Markedsføringstillatelse for indikasjonsutvidelsen: 17.11.2025.
- Førstelinjebehandling ved kronisk KML er i dag førstegenerasjons tyrosinkinasehemmeren (TKI) imatinib eller andregenerasjons TKI-ene dasatinib, nilotinib, og bosutinib (innført 16.06.25).
- Anmoder foreslår en metodevurdering med en helseøkonomisk analyse av behandling med askiminib i første linje mot dagens standardbehandling (utprøvervalgt TKI).
- Vurdering fra DMP: Det foreligger en randomisert, kontrollert studie mot relevante komparatorer, som kan være egnet som dokumentasjonsgrunnlag for en helseøkonomisk analyse.
- Anbefaling fra DMP: DMP mener det er nødvendig å vurdere om prioriteringskriteriene er oppfylt ved anmodet bruk. Det foreligger data som kan være egnet for en metodevurdering med en helseøkonomisk analyse i form av en kostnad-nytte-analyse.

Innspill – innspillene er vedlagt

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:

- Helse Midt-Norge RHF: Ingen innspill.
- Helse Nord RHF: Ingen innspill.
- Helse Sør-Øst RHF: Ingen innspill.
- Helse Vest RHF: Ingen innspill.

Innspill fra fagmedisinsk forening (FMF):

- Norsk selskap for hematologi: 1 innspill.

Innspill fra Helsedirektoratet:

Divisjon spesialisthelsetjenester og internasjonalt samarbeid: Kan påvirke Handlingsprogram maligne blodsykdommer.

Divisjon helseøkonomi og personell: Finansieringsansvaret overført til RHF-ene 1.5.2017.

Anmodning om vurdering av legemiddel i Nye metoder

Skjema for leverandører

En leverandør som ønsker offentlig finansiering av et legemiddel/legemiddelindikasjon i den norske spesialisthelsetjenesten, skal anmode om vurdering i Nye metoder ved å fylle ut dette skjemaet.

Utfylt anmodningsskjema sendes til Nye metoder: nyemetoder@helse-sorost.no

Leverandøren skal på anmodningstidspunktet både ha et forslag til type helseøkonomisk analyse og en plan for når de leverer dokumentasjonen. Merk at dokumentasjon i henhold til oppdraget fra Bestillerforum for nye metoder må leveres inn senest 12 måneder etter anmodningstidspunktet.

Hele anmodningsskjemaet skal fylles ut. Mer informasjon og veiledning finnes i artikkelen For leverandører (nyemetoder.no)

Merk: Skjemaet vil bli publisert i sin helhet på nyemetoder.no.

Innsender er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet (må krysses av): ☒

Fyll ut dato for innsending av skjema: 16.okotber 2025

1 Kontaktopplysninger	
1.1 Leverandør (innehaver/søker av markedsføringstillatelse i Norge)	Novartis Norge
1.2 Navn kontaktperson	Emilie Nielsen Solheim
1.3 Stilling kontaktperson	Value and Access Manager
1.4 Telefon	+47 98 43 33 61
1.5 E-post	emilie_nielsen.solheim@novartis.com
Ekstern representasjon - vedlegg fullmakt	
1.6 Navn/virksomhet	Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.
1.7 Telefon og e-post	Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.

2 Legemiddelinformasjon og indikasjon	
2.1 Hva gjelder anmodningen? *Kryss av for hva anmodningen gjelder*	Et nytt virkestoff ☐ En indikasjonsutvidelse / ny indikasjon ☒ En ny styrke eller formulering ☐
2.2 Hvilken indikasjon gjelder anmodningen?	Behandling av voksne pasienter med Philadelphiakromosom-positiv kronisk myelogen leukemi i kronisk fase (Ph+ KML-KF).

Indikasjonen skal oppgis på norsk. Hvis prosess for godkjenning pågår, oppgi også indikasjon på engelsk. *Merk: Leverandør skal anmode om vurdering av hele indikasjonen som de har fått godkjent eller søker om godkjenning for. Dersom leverandør foreslår en avgrensning til undergrupper, må dette begrunnes og leverandør må levere dokumentasjonen som trengs for å foreta en vurdering av undergruppen i tillegg til dokumentasjonen for hele indikasjonen.*	Scemblix is indicated for the treatment of adult patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukaemia in chronic phase (Ph+ CML-CP).
2.3 Handelsnavn	Scemblix
2.4 Generisk navn/virkestoff	Askiminib
2.5 ATC-kode	L01E A06
2.6 Administrasjonsform og styrke *Oppgi også forventet dosering og behandlingslengde* *Skriv kort*	Askiminib administreres peroralt, og anbefalt dose er 80mg én gang daglig.
2.7 Farmakoterapeutisk gruppe og virkningsmekanisme. *Skriv kort*	Kronisk myelogen leukemi (KML) drives av BCR-ABL1-fusjonsproteinet, som oppstår fra en spesifikk genetisk abnormalitet: en resiprok translokasjon mellom kromosom 9 og 22, kjent som Philadelphia-kromosomet. Denne fusjonen fører til en konstant aktiv tyrosinkinase som driver ukontrollert vekst av hvite blodceller (1). Asciminib er en STAMP-hemmer (Specifically Targeting the ABL Myristoyl Pocket) av BCR-ABL1, som allosterisk binder til myristoyl-setet på BCR-ABL1. Dette gir en særskilt virkningsmekanisme sammenlignet med konvensjonelle tyrosinkinasehemmere (TKI), som hemmer ATP-binding kompetitivt i kinasens aktive domene (2).

3 Historikk – virkestoff og indikasjon	
3.1 Har Nye metoder behandlet metoder med det aktuelle virkestoffet tidligere?	Ja ☒ Nei ☐ ID-nummer:

Hvis ja, oppgi ID-nummer til metoden/metodene i Nye metoder	ID2022_028
3.2 Er du kjent med om andre legemidler/virkestoff er vurdert i Nye metoder til samme indikasjon? *Hvis ja, oppgi ID-nummer til metoden/metodene i Nye metoder*	Ja ☒ Nei ☐ ID-nummer: ID2017_094 (Bosutinib)
3.3 Er du kjent med om det er gjennomført en metodevurdering i et annet land som kan være relevant i norsk sammenheng? *Hvis ja, oppgi referanse*	Ja ☐ Nei ☒ Referanse: Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.

4 Status for markedsføringstillatelse (MT) og markedsføring

4.1 Har legemiddelet MT i Norge for en eller flere indikasjoner? *Hvis ja - skriv inn dato for norsk MT for den første indikasjonen*	Ja ☒ Nei ☐ Dato for MT for første indikasjon: 01.03.2023
4.2 Markedsføres legemiddelet i Norge?	Ja ☒ Nei ☐
4.3 Har legemiddelet MT i Norge for anmodet indikasjon? *For alle metoder: Fyll ut prosedyrenummer i EMA (det europeiske legemiddelbyrået)*	MT i Norge: Ja ☐ Nei ☒ Prosedyrenummer i EMA: EMA/VR/0000265010
Hvis metoden ikke har MT i Norge, fyll ut forventet tidspunkt (måned/år) for CHMP opinion i EMA. *Hvis metoden har MT i Norge, fyll ut dato for MT*	**Hvis metoden ikke har MT**: Forventet tidspunkt for CHMP opinion i EMA (måned/år): 16. oktober 2025 Forventet tidspunkt for markedsføringstillatelse (MT) for den aktuelle indikasjonen i Norge (måned/år): November/Desember 2025
	Hvis metoden har MT: Dato for MT i Norge for den aktuelle indikasjonen: Klikk eller trykk for å skrive inn en dato.
4.4 Har legemiddelet en betinget markedsføringstillatelse for anmodet indikasjon?	Ja ☐ Nei ☒ Beskrivelse:

Hvis ja, fyll ut en beskrivelse av hva som skal leveres til EMA og når.	Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.
4.5 Har anmodet indikasjon vært i «accelerated assessment» hos EMA?	Ja ☐ Nei ☒
4.6 Har legemiddelet «orphan drug designation» i EMA? *Hvis ja, fyll ut dato*	Ja ☒ Nei ☐ Dato for «orphan drug designation»: 24.mars 2020

5 Ordning for forenklet vurdering av PD-(L)1-legemidler	
5.1 Er legemiddelet registrert i Nye metoders ordning «Forenklet vurdering av PD-(L)1-legemidler"?	Ja ☐ Nei ☒

6 Sammenlignbarhet og anbud	
6.1 Finnes det andre legemidler med lignende virkningsmekanisme og /eller tilsvarende effekt til den aktuelle indikasjonen?	Ja ☐ Nei ☒ Kommentar: Scemblix er første allosteriske ABL1-hemmer; såkalt STAMP (Specifically Targeting ABL1 Myristoyl Pocket) og skiller seg fra 1. og 2. generasjons tyrosinkinasehemmere med tanke på virkningsmekanisme, effekt og tolerabilitet.
6.2 Vurderer leverandør at legemiddelet i anmodningen er sammenlignbart med et eller flere andre legemidler som Nye metoder har besluttet å innføre til den samme indikasjonen? *Hvis ja, hvilke(t)? Oppgi ID-nummer på metoden/metodene i Nye metoder*	Ja ☐ Nei ☒ Legemiddel og ID-nummer: Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.
6.3 Er det eksisterende anbud på terapiområdet som kan være aktuelt for legemiddelet?	Ja ☒ Nei ☐ Kommentar: Scemblix er en del av nåværende onkologianbud, men er ikke faglig likeverdig.

7 Nordisk samarbeid JNHB (Joint Nordic HTA-bodies)	
7.1 Er anmodet indikasjon aktuell for utredning i det nordiske HTA-samarbeidet JNHB? *Hvis nei, begrunn kort*	Ja ☐ Nei ☒ Begrunnelse: Scemblix er en oral behandling og kan derfor falle inn under andre refusjonsordninger i de nordiske landene, og er dermed ikke egnet for en felles nordisk vurdering.

8 Europeisk samarbeid om vurdering av relativ effekt og sikkerhet (HTAR)	
8.1 Er anmodet legemiddel/indikasjon omfattet av regelverket for utredning av relativ effekt og sikkerhet i europeisk prosess (HTAR)? *Hvis ja, fyll ut dato for søknad om MT til EMA*	Ja ☐ Nei ☒ Dato for søknad til EMA: Klikk eller trykk for å skrive inn en dato.

9 Helseøkonomisk dokumentasjon og forslag til helseøkonomisk analyse	
9.1 Hvilken type helseøkonomisk analyse foreslår leverandøren? *F.eks. kostnad-per-QALY analyse eller kostnadsminimeringsanalyse.* *Begrunn forslaget*	Novartis foreslår å gjennomføre en kostnadseffektivitetsanalyse (CEA) for Scemblix. Denne tilnærmingen vurderes som mest hensiktsmessig gitt legemidlets unike virkningsmekanisme og dokumenterte kliniske resultater. Scemblix er en first-in-class STAMP (Specifically Targeting the ABL Myristoyl Pocket)-hemmer med et annet virkningsprinsipp enn etablerte ATP-kompetitive tyrosinkinasehemmere (TKI). Dette representerer et annet behandlingsprinsipp med potensial for ulik klinisk effekt og behandlingsnytte, noe som gjør at effekten ikke kan anses som direkte sammenlignbar med eksisterende alternativer. En kostnadseffektivitetsanalyse vil derfor gi et solid og beslutningsrelevant grunnlag for å vurdere forholdet mellom kostnader og oppnådd helsegevinst på tvers av tilgjengelige behandlingsalternativer.
9.2 Pasientpopulasjonen som den helseøkonomiske analysen baseres på, herunder eventuelle undergrupper.	Pasientpopulasjonen som den helseøkonomiske analysen skal baseres på, inkluderer hovedsakelig nylig diagnostiserte voksne pasienter med Philadelphia-kromosompositiv kronisk myelogen leukemi i kronisk fase (Ph+ KML-KF).

	I tillegg vil vi inkludere studiedata for pasienter i senere behandlingslinje (2L-populasjonen). Dette begrunnes med at Scemblix har en linjeagnostisk indikasjon og representerer et effektivt og godt tolerert behandlingsalternativ. Behandlingen er klinisk relevant på tvers av behandlingslinjer, noe som gir et tydelig medisinsk rasjonale for å vurdere Scemblix for hele indikasjonen.
9.3 Hvilken dokumentasjon skal ligge til grunn? (H2H studie, ITC, konstruert komparatorarm etc.) *Angi det som er relevant med tanke på hvilken type analyse som foreslås.*	Den helseøkonomiske analysen vil baseres på data fra ASC4FIRST-studien (NCT04971226), som er en fase III, randomisert, head-to-head multisenterstudie. Studien sammenligner Scemblix med standard førstelinje TKI-behandling (imatinib, nilotinib, dasatinib og bosutinib) hos nydiagnostiserte pasienter med Philadelphia-kromosompositiv kronisk myelogen leukemi i kronisk fase (Ph+ KML-KF). I tillegg vil ASC4START-studien (NCT05456191) inngå som støttende dokumentasjon. Dette er en fase IIIb head-to-head-studie som sammenligner Scemblix med nilotinib, med hovedfokus på tolerabilitet og tid til seponering grunnet bivirkninger. Vi vil supplere med evidens fra andre studier for en linjeagnostisk evaluering.
9.4 Forventet legemiddelbudsjett i det året med størst budsjettvirkning i de første fem år.	Philadelphia-kromosompositiv kronisk myelogen leukemi i kronisk fase (Ph+ KML-KF) klassifiseres som en sjelden sykdom med stabil insidens, og det forventes ingen økning i antall nydiagnostiserte pasienter. I Norge diagnostiseres om lag 50 nye tilfeller av kronisk myelogen leukemi (KML) årlig, tilsvarende en insidens på om lag 1 per 100 000 innbyggere (3). Innføring av Scemblix i førstelinje vil medføre en begrenset økning i legemiddelkostnader, og den samlede budsjettpåvirkningen vurderes som lav.
9.5 Forventet tidspunkt (måned og år) for levering av dokumentasjon til Direktoratet for medisinske produkter og/eller Sykehusinnkjøp HF. *Tidspunkt må oppgis*	Novartis planlegger å sende inn dokumentasjonspakken til DMP i løpet av Q1 2026.

10 Sykdommen og eksisterende behandling

10.1 Sykdomsbeskrivelse for aktuell indikasjon *Kort beskrivelse av sykdommens patofysiologi og klinisk presentasjon / symptombilde, eventuelt inkl. referanser*	KML er en myeloproliferativ neoplasi som kjennetegnes av tilstedeværelsen av Philadelphia-kromosomet, en genetisk abnormalitet som skyldes en reciprok translokasjon mellom kromosom 9 og 22, t(9;22)(q34;q11). Dette fører til dannelsen av BCR::ABL1-fusjonsgenet, som koder for et konstitutivt aktivt tyrosinkinaseenzym. Dette enzymet stimulerer ukontrollert proliferasjon av myeloide celler og hemmer apoptose, noe som gir opphav til leukemisk transformasjon (5). Symptomer ved KML varierer fra asymptomatisk til uttalte plager som slapphet, feber, nattesvette, vekttap, blødningstendens, skjelettsmerter og tyngdefølelse under venstre kostalbue. Palpabel milt og lever er vanlig (3). Klassisk inndeling av KML omfatter kronisk, akselerert og blastfase. Før behandling med hemmere av BCR-ABL1 ble tilgjengelig, var forventet levetid betydelig redusert; kronisk fase (3–4) år, akselerert fase (1/2–1 år), blastfase (kort levetid). Blant annet fordi BCR-ABL1-hemmere ofte er effektive også ved akselerert sykdom, deles sykdommen nå primært inn i kronisk og blastfase. Progresjon er assosiert med økende behandlingsresistens og symptombyrde (3).
10.2 Fagområde *Angi hvilket fagområde som best beskriver metoden*	Velg fagområde fra menyen: Blodsykdommer
10.3 Kreftområde *Hvis metoden gjelder fagområdet Kreftsykdommer, angi hvilket kreftområde som er aktuelt*	Velg kreftområde fra menyen: Blod- beinmargs- og lymfekreft
10.4 Dagens behandling *Nåværende standardbehandling i Norge, inkl. referanse*	Nydiagnostiserte KML-pasienter bør diskuteres med universitetssykehus for individuell behandlingsplan. Målet er å hindre progresjon og sikre god livskvalitet, og for noen pasienter, særlig unge kvinner med barneønske, kan behandlingsfri remisjon være et behandlingsmål. ATP-bindende TKI startes raskt, også ved sterk mistanke om KML før molekylær bekreftelse. 1G-TKI imatinib eller 2G-TKI dasatinib anbefales førstelinje.

	2G-TKIene bosutinib og nilotinib kan også brukes i 1L, men i følge nasjonalt handlingsprogram, reserveres disse til 2. linje. Valg av TKI tilpasses komorbiditet og bivirkningsprofil. TKI-seponering vurderes ved dyp og stabil respons. Uavhengig av TKI-valg ved diagnose, vil allikevel de fleste pasienter måtte behandles livslangt med TKI (3).
10.5 Prognose *Beskriv prognosen med nåværende behandlingstilbud, inkl. referanse*	Prognosen for pasienter med KML har bedret seg betydelig de siste 20 årene, først og fremst takket være innføringen av TKIer. Hos pasienter i kronisk fase som oppnår god behandlingsrespons, er forventet levetid nå nær det normale. For å vurdere risiko for sykdomsrelatert død ved TKI-behandling benyttes ELTS-score. Den viktigste prognostiske faktoren er imidlertid behandlingsrespons: selv pasienter med høy risikoskår kan ha gode langtidsutsikter dersom de oppnår optimal respons på behandling. Redusert etterlevelse angis som en av de hyppigste årsakene til at responsene på imatinibbehandling ikke er optimal (3). Omtrent halvpartene av pasientene med KML må bytte behandling innen 2 år etter oppstart med førstelinjebehandling, typisk grunnet resistens eller intoleranse/bivirkninger (4).
10.6 Det nye legemiddelets innplassering i behandlingsalgoritmen	Scemblix representerer et sentralt og verdifullt behandlingsalternativ for pasienter med KML. Legemidlet tilbyr en effektiv og tolererbar løsning som er relevant både for nylig diagnostiserte pasienter og for de som tidligere er behandlet med TKI, og styrker dermed behandlingsalgoritmen på tvers av sykdomsforløpet.
10.7 Pasientgrunnlag *Beskrivelse, insidens og prevalens av pasienter omfattet av aktuell indikasjon* i Norge, inkl. referanse.*	Philadelphia-kromosompositiv kronisk myelogen leukemi i kronisk fase (Ph+ KML-KF) klassifiseres som en sjelden sykdom, og forekomsten har vært stabil over tid. I Norge diagnostiseres om lag 50 nye tilfeller av kronisk myelogen leukemi (KML) årlig, tilsvarende

Antall norske pasienter antatt aktuelle for behandling med legemiddelet til denne indikasjonen. ** Hele pasientgruppen som omfattes av aktuell indikasjon skal beskrives*	en insidens på om lag 1 per 100 000 innbyggere (1). Pasientpopulasjonen (prevalens) er i dag ca. 650 (6), noe som forventes å øke grunnet bedre overlevelse. Det forventes ingen økning i antall nydiagnostiserte pasienter sammenlignet med dagens nivå. Ved diagnosetidspunktet er ca 95 % av pasientene i kronisk fase, noe som tilsvarer 47-48 pasienter i pasientgruppen som omfattes av aktuell indikasjon per år (1L) (6).

11 Studiekarakteristika for relevante kliniske studier

	Studie 1	Studie 2	Studie 3
11.1 Studie-ID *Studienavn, NCT-nummer, hyperlenke*	ASC4FIRST, NCT04971226 Study Details | NCT04971226 | A Study of Oral Asciminib Versus Other TKIs in Adult Patients With Newly Diagnosed Ph+ CML-CP | ClinicalTrials.gov	ASC4START, NCT05456191 Study Details | NCT05456191 | A Study to Investigate Tolerability and Efficacy of Asciminib (Oral) Versus Nilotinib (Oral) in Adult Participants (≥18 Years of Age) With Newly Diagnosed Philadelphia Chromosome Positive Chronic Myelogenous Leukemia in Chronic Phase (Ph+ CML-CP) | ClinicalTrials.gov	Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.
11.2 Studietype og -design	fase III, open-label, randomisert, head-to-head, multisenterstudie	fase IIIb, open-label, head-to-head, multisenterstudie	Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.
11.3 Formål	Studien sammenligner Scemblix med utprøvervalgt standard førstelinje TKI-behandling (imatinib, nilotinib, dasatinib og	Studien sammenligner Scemblix med nilotinib, med hovedfokus på tolerabilitet og tid til seponering grunnet bivirkninger	Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.

	bosutinib) hos nydiagnostiserte pasienter med Ph+ KML-KF		
11.4 Populasjon *Viktige inklusjons- og eksklusjonskriterier*	N=405 Inklusjonskriterier: - Voksne (≥ 18 år) pasienter med KML i kronisk fase (KML-KF) innen 3 måneder etter diagnose. - Diagnose av KML-KF (i henhold til ELN 2020-kriteriene) med cytogenetisk bekreftelse av Philadelphia-kromosomet. -Ingen tegn til ekstramedullær leukemisk involvering, med unntak av hepatosplenomegali. -Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) funksjonsstatus på 0 eller 1. - Tilfredsstillende organfunksjon* - Deltakere må ha følgende laboratorieverdier innenfor normalområdet*, eller korrigert til normalområdet* med tilskudd før randomisering - For pasienter med mild til moderat nyresvikt (CrCl** ≥ 30 mL/min og < 90 mL/min) må kalium, totalt kalsium (korrigert for albumin) og magnesium være ≥ nedre normalgrense	N=568 Viktige inklusjonskriterier: - Voksne (≥ 18 år) pasienter med KML i kronisk fase (KML-KF) innen 3 måneder etter diagnose. - Diagnose av KML-KF (i henhold til ELN 2020-kriteriene) med cytogenetisk bekreftelse av Philadelphia-kromosomet. - Ingen tegn til ekstramedullær leukemisk involvering, med unntak av hepatosplenomegali. - ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) prestasjonsstatus 0 eller 1. - Tilfredsstillende organfunksjon* - Laboratorieverdier for kalium, totalt kalsium og magnesium må være innenfor normalgrensene eller korrigeres med tilskudd før randomisering* Viktige eksklusjonskriterier: - Tidligere behandling av CML med andre kreftmidler, inkludert	Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.

	(LLN) eller korrigert til normalområdet med tilskudd før randomisering. **CrCl beregnes med Cockcroft-Gault-formelen - Evne til å gi skriftlig informert samtykke før noen studie-relaterte screeningprosedyrer utføres. - Påvisning av typisk BCR-ABL1-transkript [e14a2 og/eller e13a2] ved screening, som kan kvantifiseres med standardisert real-time kvantitativ PCR (RQ-PCR). Viktige eksklusjonskriterier: - Tidligere behandling av KML med andre kreftlegemidler, inkludert kjemoterapi og/eller biologiske legemidler, eller tidligere stamcelletransplantasjon, med unntak av hydroksyurea og/eller anagrelid. Behandling med enten imatinib, nilotinib, dasatinib eller bosutinib i ≤2 uker er tillatt, men annen behandling med tyrosinkinasehemmere før randomisering er ikke tillatt. - Påvist cytopatologisk bekreftet infiltrasjon i sentralnervesystemet (CNS); ved fravær av mistanke om CNS-affeksjon kreves ikke spinalpunksjon. - Nedsatt hjertefunksjon eller forstyrrelser i hjerterepolarisering*	kjemoterapi, biologiske midler eller stamcelletransplantasjon (unntatt hydroksyurea og/eller anagrelid). - Bekreftet infiltrasjon i sentralnervesystemet (CNS). - Nedsatt hjertefunksjon eller repolariseringsforstyrrelser* - Alvorlig/uakseptabel samtidig sykdom (f.eks. ukontrollert diabetes, infeksjon, hypertensjon). - Blødningsforstyrrelser. - Større kirurgi siste 4 uker eller ikke restituert. - Aktiv kreft siste 3 år (unntatt basalcellekreft og carcinoma in situ). - Akutt pankreatitt siste år eller kronisk pankreatitt. - Alvorlig leversykdom. - Kronisk hepatitt B eller C* - HIV-historie, med mindre godt kontrollert. - GI-sykdom som påvirker absorpsjon (f.eks. malabsorpsjon, gastric bypass). - Deltakelse i annen studie siste 30 dager eller 5 halveringstider. - Gravide eller ammende kvinner. - Fertile kvinner må bruke svært effektiv prevensjon under og etter behandling (asciminib: 3 dager etter siste dose; nilotinib: i henhold til lokal	

	- Alvorlig og/eller ukontrollert samtidig medisinsk sykdom som etter investigators vurdering kan medføre uakseptabel sikkerhetsrisiko eller svekke etterlevelse av protokollen (f.eks. ukontrollert diabetes, aktiv eller ukontrollert infeksjon, ukontrollert arteriell eller pulmonal hypertensjon, ukontrollert klinisk signifikant hyperlipidemi) - Historie med betydelig medfødt eller ervervet blødningsforstyrrelse som ikke er relatert til kreft - Større kirurgi innen 4 uker før studiestart, eller pasienter som ikke har kommet seg etter tidligere kirurgi - Historie med annen aktiv malign sykdom innen 3 år før studiestart, med unntak av tidligere eller samtidig basalcellekreft i huden og tidligere carcinoma in situ som er kurativt behandlet - Historie med akutt pankreatitt innen 1 år før randomisering, eller medisinsk historie med kronisk pankreatitt Historie med kronisk leversykdom som har ført til alvorlig leverfunksjonssvikt, eller pågående akutt leversykdom *se Study Details | NCT04971226 | A Study of Oral Asciminib Versus	forskrift). Menn trenger ikke prevensjon. - Kjente allergier mot studiemedisin. - COVID-19-symptomer eller positiv test under screening – vurderes av etterforsker. *se Study Details | NCT05456191 | A Study to Investigate Tolerability and Efficacy of Asciminib (Oral) Versus Nilotinib (Oral) in Adult Participants (≥18 Years of Age) With Newly Diagnosed Philadelphia Chromosome Positive Chronic Myelogenous Leukemia in Chronic Phase (Ph+ CML-CP) | ClinicalTrials.gov for definisjoner og ytterligere beskrivelser	

	Other TKIs in Adult Patients With Newly Diagnosed Ph+ CML-CP | ClinicalTrials.gov for definisjoner.		
11.5 Intervensjon (n) *Dosering, doseringsintervall, behandlingsvarighet*	Askiminib 80 mg én gang daglig (QD) Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.	Askiminib 80 mg én gang daglig (QD) Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.	Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.
11.6 Komparator (n) *Dosering, doseringsintervall, behandlingsvarighet*	Imatinib 400 mg QD, dasatinib 100 mg QD, nilotinib 300 mg BID, bosutinib 400 mg QD Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.	Nilotinib 300 mg BID Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.	Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.
11.7 Endepunkter *Primære, sekundære og eksplorative endepunkter, herunder definisjon, målemetode og ev. tidspunkt for måling*	Primære endepunkter: - Andel deltakere i major molecular response* (MMR) ved uke 48 – Asciminib vs. utprøvervalgt TKI - Andel deltakere i major molecular response ved uke 48 – Asciminib (Imatinib-stratum) vs. utprøvervalgt TKI (Imatinib-stratum)	Primært endepunkt: Tid til seponering grunnet bivirkninger (TTDAE: time to discontinuation due to adverse events); tidsramme 4,5 år etter siste pasient første dose. Sekundære endepunkter:	Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.

	Sekundære endepunkter: MMR ved 96 uker. Tid til seponering grunnet bivirkninger (TTDAE: time to discontinuation due to adverse events); tidsramme 96 uker etter siste pasient første dose. MMR, MR4.0, MR4.5 og komplett hematologisk respons (CHR) ved alle planlagte tidspunkter for datainnsamling** Andel deltakere med komplett cytogenetisk respons (CCyR) ved 48 og 96 uker. Varighet av MMR, MR4.0, MR4.5** Tid til første MMR, MR4.0, MR4.5** BCR-ABL1≤1% ved planlagte tidspunkter for datainnsamling** Tid til behandlingssvikt (TTF)** (tid fra randomisering til behandlingssvikt i henhold til ELN, bekreftet tap av MMR, progresjon til AP eller BC, død av enhver årsak). Overlevelse uten behandlingssvikt (FFS)**(tid fra randomisering til behandlingssvikt i henhold til ELN, bekreftet tap av MMR,	Andel deltakere i MMR, MR4.0, MR4.5 og komplett hematologisk respons (CHR) ved alle planlagte tidspunkter for datainnsamling* Andel deltakere med BCR-ABL1≤1% ved uke 48 og 96. Varighet av MMR, MR4.0, MR4.5 fra dato for første dokumentering av aktuelt response-nivå til tap av respons eller død av enhver årsak** Tid til første MMR, MR4.0, MR4.5 fra dato for randomisering til dato første dokumentering av aktuelt responsnivå** Tid til behandlingssvikt (TTF)** (tid fra randomisering til behandlingssvikt i henhold til ELN, bekreftet tap av MMR, sepomerimg grunnet enhver årsak). Hendelsesfri overlevelse (EFS)** (tid fra randomisering til behandlingssvikt i henhold til ELN, bekreftet tap av MMR, seponering grunnet bivirkning, progresjon til akselerert fase (AP) eller blastkrise (BC), død av enhver årsak). Progressionsfri overlevelse (PFS)** (Tid fra randomiseringsdato til det tidligste	

	progresjon til akselerert fase (AP) eller blastkrise (BC), død av enhver årsak). Hendelsesfri overlevelse (EFS)** (tid fra Progressionsfri overlevelse (PFS)** (Tid fra randomiseringsdato til det tidligste tidspunktet for progresjon til AP eller BC, eller død av enhver årsak). Totaloverlevelse (OS)** (tid fra randomiseringsdato til dato for død av enhver årsak). Bunnkonsentrasjon i plasma (u 48), Pharmacokinetics (PK) asciminib: Cmax, Tmax, AUCtau og AUClast and CL/F*** Endring fra baseline i total score (global helsestatus), European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire EORTC QLQ-C30 og EORTC QLQ-CML24 ved uke 48 og 96. * Molekylær respons vurderes ved hjelp av BCR-ABL1-transkriptnivåer målt med qPCR. MMR er definert som et forhold BCR-ABL1/ABL ≤0,1 %	tidspunktet for progresjon til AP eller BC, eller død av enhver årsak). Totaloverlevelse (OS)** (tid fra randomiseringsdato til dato for død av enhver årsak). TTD (tid til seponering) grunnet selekterte årsaker** (tid fra datoen for første dose til dato for seponering grunnet manglende effekt, behandlingssvikt, sykdomsprogresjon, suboptimal respons eller død. Endring fra baseline I European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire EORTC QLQ-C30 og EORTC QLQ-CML24 ved baseline, hver 4. uke fra uke 4 til uke 12, etter uke 24, uke 48, uke 96, ved behandlingsslutt (EOT) og deretter hver 4. uke frem til 12 uker etter EOT, vurdert i opptil omtrent 4,5 år. * Screening, uke 4, uke 12 og deretter hver 12. uke frem til behandlingsslutt (EOT), og ved EOT, vurdert i opptil omtrent 4,5 år.	

	på den internasjonale skalaen. **total oppfølging: 5 år ***uke 2 (0, 1, 2, 3, 4, 6, 8 og 12 t post dose)	**vurdert i omtrent 4,5 år.	
11.8 Relevante subgruppeanalyser *Beskrivelse av ev. subgruppeanalyser*		Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.	Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.
11.9 Oppfølgingstid *Hvis pågående studie, angi oppfølgingstid for data som forventes å være tilgjengelige for vurderingen hos Direktoratet for medisinske produkter samt den forventede/planlagte samlede oppfølgingstid for studien*	Oppfølgingstid 5 år	Oppfølgingstid 4,5 år	Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.
11.10 Tidsperspektiv resultater *Pågående eller avsluttet studie? Tilgjengelige og fremtidige datakutt*	Pågående: 3 årsdata; effekt, sikkerhet, PROs Q2 2026 4 årsdata; effekt sikkerhet, PROs Q2 2027 5 årsdata; effekt, sikkerhet, PROs Q4 2027	Pågående: 96 ukersdata Q4 2026 3 årsdata: Q4 2026 4 årsdata: Q4 2027	Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.

11.11 Publikasjoner *Tittel, forfatter, tidsskrift og årstall. Ev. forventet tidspunkt for publikasjon*	Asciminib in Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia | New England Journal of Medicine Hochhaus et al, N Engl J Med 2024;391:885-898 96 ukersdata presentert på ASH 2024 (manuskrift for peer-reviewed publikasjon innsendt). Planlagt innsending manuskrift 5 årsdata: Q2 2028.	Resultater primæranalyse presentert på ASCO og EHA 2025. Planlagt innsendelse manuskrift for peer-reviewed publikasjon (96 ukersdata): Q4 2026	Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.

12 Igangsatte og planlagte studier	
12.1 Er det pågående eller planlagte studier for legemiddelet innenfor samme indikasjon som kan gi ytterligere informasjon i fremtiden? *Hvis ja, oppgi forventet tidspunkt*	Ja ☒ Nei ☐ Både ASC4FIRST og ASC4START er forlenget til en valgfri behandlingsfri remisjonsfase (TFR: treatment free remission). I denne fasen vil deltaktere som oppfyller kravene om å seponere behandling i henhold til protokoll, få mulighet til dette. 1 y readout ASC4FIRST 2029, interim readout (30 pts) ASC4START 2027.
12.2 Er det pågående eller planlagte studier for legemiddelet for andre indikasjoner?	Ja ☒ Nei ☐ -T315I-mutasjon (EMA-godkjenning søkt) -Pediatrisk Ph+ALL og KML -Kombinasjonsbehandlinger med ATP-konkurrerende TKIer -Doseeskaleringsstudier

13 Diagnostikk

13.1 Vil bruk av legemiddelet til anmodet indikasjon kreve diagnostisk test for analyse av biomarkør? *Hvis ja, fyll ut de neste spørsmålene*	Ja ☒ Nei ☐
13.2 Er testen etablert i klinisk praksis? *Hvis ja, testes pasientene rutinemessig i dag?*	Ja ☒ Nei ☐ Hvis ja, testes pasientene rutinemessig i dag? Ja ☒ Nei ☐
13.3 Hvis det er behov for en test som ikke er etablert i klinisk praksis, beskriv behovet inkludert antatte kostnader/ressursbruk	Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.

14 Andre relevante opplysninger

14.1 Har dere vært i kontakt med fagpersoner (for eksempel klinikere) ved norske helseforetak om dette legemiddelet/indikasjonen? *Hvis ja, hvem har dere vært i kontakt med og hva har de bidratt med?* *(Relevant informasjon i forbindelse med rekruttering av fageksperter i Nye metoder)*	Ja ☒ Nei ☐ Tobias Gedde-Dahl, OUS Innsikt asciminib plass i 1L-behandlingsalgoritme
14.2 Anser leverandør at det kan være spesielle forhold ved dette legemiddelet som gjør at en innkjøpsavtale ikke kan basere seg på flat rabatt for at legemiddelet skal kunne oppfylle prioriteringskriteriene? *Hvis ja, begrunn kort.* *Hvis ja, skal eget skjema fylles ut og sendes til Sykehusinnkjøp HF samtidig med at dokumentasjon til metodevurdering sendes til Direktoratet for medisinske produkter.* *Nærmere informasjon og skjema:*	Ja ☐ Nei ☒ Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.

Informasjon og opplæring - Sykehusinnkjøp HF	
14.3 Andre relevante opplysninger?	Referanser brukt i dette dokumentet: 1. Quintas-Cardama and Cortes, Blood 2009 Feb 19;113(8):1619-30. 2. Schoepfer et al, J Med Chem, 2018 Sep 27;61(18):8120-8135 3. Helsdirektoratet (2024). Maligne blodsykdommer- handlingsprogram. Kronisk myelogen leukemi (KML) - Helsedirektoratet 4. Upubliserte data hentet fra Svenska KML-registret, 2010-2025 5. Jabbour and Kantarjian, JAMA 2025 May 13;333(18):1618-1629. 6. Store Norske Leksikon (2025) kronisk myelogen leukemi – Store medisinske leksikon

Informasjon om Nye metoder finnes på nettsiden nyemetoder.no

Direktoratet for medisinske produkter

Egnethetsvurdering	
ID-nummer	**ID2025_086**
Handelsnavn (virkestoff)	Scemblix (askiminib)
Virkningsmekanisme	STAMP-hemmer (Specifically Targeting the ABL Myristoyl Pocket) av BCR-ABL1, som allosterisk binder til myristoyl-setet på BCR-ABL1.
Regulatorisk status	Anmodningen gjelder en indikasjonsutvidelse for et kjent virkestoff. Dato for markedsføringstillatelse (MT) for aktuell indikasjon er 17.11.2025.
Aktuell indikasjon	Philadelphia-kromosompositiv kronisk myelogen leukemi i kronisk fase (Ph+ KML-KF)
Dosering	Askiminib administreres peroralt, og anbefalt dose er 80 mg én gang daglig.
Forslag	**Anmodning om vurdering**
Innsendt av	Novartis Norge
Bakgrunn	Det foreligger nasjonale behandlingsretningslinjer, senest faglig oppdatert 17.04.24[1]. Kronisk myelogen leukemi (KML) er en form for blodkreft som skyldes en genfeil på kromosom 22. Sykdommen deles inn i kronisk fase og blastfase. Diagnosen stilles som regel i den kroniske fasen. Progresjon er ofte forbundet med økende behandlingsresistens og symptomer. Antall blaster og basofile granulocytter øker i perifert blod og behandlingsrelaterte cytopenier kan oppstå. Blastfase er morfologisk og klinisk en akutt leukemi der immunfenotypen kan være lymfoblastisk eller myeloblastisk (lymfoid eller myeloid blastkrise). Median overlevelse er da meget kort uten transplantasjon. Førstelinjebehandling ved kronisk KML er i dag førstegenerasjons tyrosinkinasehemmeren (TKI) imatinib eller andregenerasjons TKI-ene dasatinib, nilotinib, og bosutinib (innført 16.06.25[2]). Anmodningen er basert på ASC4FIRST-studien (NCT04971226), som er en fase III, randomisert, kontrollert, multisenterstudie. Studien sammenligner askiminib med standard førstelinje TKI-behandling (imatinib, nilotinib, dasatinib og bosutinib) hos nydiagnostiserte voksne pasienter med Philadelphia-kromosompositiv kronisk myelogen leukemi i kronisk fase (Ph+ KML-KF). I tillegg planlegger anmoder å inkludere ASC4START-studien (NCT05456191) som støttende dokumentasjon. Dette er en fase IIIb studie som sammenligner askiminib med nilotinib, med hovedfokus på toleranse og tid til seponering grunnet bivirkninger.

[1] https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/maligne-blodsykdommer--handlingsprogram/kronisk-myelogen-leukemi-kml
[2] https://www.nyemetoder.no/metoder/bosutinib

Begrunnelse i forslag	Metoden er tidligere innført til pasienter med Philadelphia-kromosompositiv kronisk myelogen leukemi i kronisk fase (Ph+ KML-KF) som tidligere har mottatt behandling med to eller flere tyrosinkinasehemmere (ID2022_028). Anmoder foreslår en metodevurdering med en helseøkonomisk analyse av behandling med askiminib i første linje mot dagens standardbehandling (utprøvervalgt TKI).
Preliminær PICO[3]	**P:** I tråd med endelig godkjent indikasjon: nylig diagnostiserte voksne pasienter med Philadelphia-kromosompositiv kronisk myelogen leukemi i kronisk fase (Ph+ KML-KF). **I:** Askiminib brukt i tråd med anbefalt dosering i preparatomtale, 80 mg tabletter peroralt daglig. **C:** Dagens standardbehandling med enten imatinib (400 mg daglig), dasatinib (100 mg daglig), nilotinib (300 mg to ganger daglig) og bosutinib (400 mg daglig). **O:** Primære endepunkter: - Andel deltakere i major molecular response (MMR) ved uke 48 (askiminib vs. utprøvervalgt TKI) - Andel deltakere i MMR ved uke 48 (askiminib (imatinib-stratum) vs. utprøvervalgt TKI (imatinib-stratum)).
Vurdering fra Direktoratet for medisinske produkter	Det foreligger en randomisert, kontrollert studie mot relevante komparatorer, som kan være egnet som dokumentasjonsgrunnlag for en helseøkonomisk analyse.
Anbefaling fra Direktoratet for medisinske produkter (knyttet til metodevurdering)	DMP mener det er nødvendig å vurdere om prioriteringskriteriene er oppfylt ved anmodet bruk. Det foreligger data som kan være egnet for en metodevurdering med en helseøkonomisk analyse i form av en kostnad-nytte-analyse.

Versjonslogg*

Dato	Hva
06.01.2026	Egnethetsvurdering ferdigstilt hos DMP

*Egnethetsvurderinger oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no. Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.

[3] Pasientpopulasjon, intervensjon, komparator og utfallsmål relevant for en eventuell metodevurdering

Innspill til Nye metoder fra Legeforeningens fagmedisinske foreninger

Nye metoder innhenter innspill fra fagmiljøer i helseforetakene og fra Legeforeningens fagmedisinske foreninger for å hjelpe Bestillerforum for nye metoder med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på og hvilken type metodevurdering det er mest hensiktsmessig å gi oppdrag om.

Innspillet blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum som blir publisert på nyemetoder.no. Husk derfor å ikke inkludere taushetsbelagte opplysninger, som for eksempel avtalepriser eller informasjon som kan spores til enkeltpasienter. Husk å fylle ut hele spørsmål 6 og 7.

Det er behov for korte og konsise innspill fra avdelinger/fagmiljøer.

Metode - fyll ut ID-nummer (ID2025_xxx)

ID2025_086 Askiminib

Spørsmål	Faglige innspill
1. Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	Imatinib-IM, Nilotinib-NIL, dasatinib-DAS og bosutinib-BOS. ASC4first har gode komparatorer ASC4START blir også en grei indikator. Man skal være klar over at det ikke er forskjell overlevelsesgevinst på noe av disse midlene. Alle gir tilnærmet normal levetid i kronisk fase, men ASC virker en del hurtigere enn spesielt IM, men kanskje også de andre midlene uten at det er 100% sikkert
2. Plass i norsk klinisk praksis - Er det klinisk behov for metoden? - Vil legemiddelet/det medisinske utstyret i metoden bli brukt i stedet for annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme i tillegg til dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	Det er et sterkt behov for tilgang til ASC i 2.-3L ASC gir raskere respons enn komparatorene og har en god bivirkningsprofil. Tar en del resistensmutasjoner med sin smarte virkningsmekanisme. I 1.linje er det fremst økonomiske argumenter som taler mot ASC. ASC er antagelig litt bedre enn 2 gen TKIer, men fordelen er ganske måtelig. I senere linje er det ganske få pasienter som er aktuelle og vi bør få benytte det fritt i 2. og i alle fall i 3. linje
3. Pasientpopulasjonen i Norge - Har du kommentarer til pasientpopulasjonen	Virker greit

som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	
4. Andre forhold - Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.
5. For metoder som ikke er legemidler (medisinsk utstyr/prosedyrer) - Er du kjent med om det finnes leverandører av tilsvarende metoder/utstyr?	Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.

6. Interesser og eventuelle interessekonflikter

Beskriv relasjoner eller aktiviteter som kan påvirke, påvirkes av eller oppfattes av andre å ha betydning for den videre håndteringen av metoden som det gis innspill på (for eksempel: økonomiske interesser i saken, oppdrag eller andre bindinger).

Jeg er formann i Norsdisk KML studiegruppe de siste 15 år. Jeg har av interesse faglig brukt mye fritid på KML og studier med alle tilgjengelige midler. Jeg har mottat forelesningshonorar fra Incyte og Novartis (sistnevnte 14000 kr for et kveldsmøte oktober 2025) St Olavs har mottatt støtte til en randomisert studie med bosutinib +/- pegylert interferon fra Pfizer og AOP Health.

7. Avsender av faglig innspill

Fagmedisinsk forening	Norsk selskap for hematologi
Navn, stilling og arbeidsplass	Henrik Hjorth-Hansen Avdsjef prof Avd for blodsykdommer St Olavs hospital HF
Jeg er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet på nyemetoder.no (kryss av):	☒
Jeg har fylt ut hele punkt 6 «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av):	☒

NYE METODER

Saksnummer 005-26 Oppsummering fra sekretariatet

Anmodning: ID2025_094 Isatuksimab (Sarclisa) – subkutan formulering – til bruk for alle innførte indikasjoner for den intravenøse formuleringen.

Kort om metoden fra anmodningen:

- Den som anmoder om vurdering av legemidlet er leverandøren som søker om markedsføringstillatelse (MT): Sanofi.
- Anmodningen gjelder en ny formulering: subkutan formulering. Administreres ved hjelp av en «On-body Injector (CirCLIQ)». Behandlingstiden per gang er i gjennomsnitt 13 min.
- Farmakoterapeutisk gruppe: Humant monoklonalt antistoff som bindes til CD38-proteinet som uttrykkes i høyt nivå på overflaten av myelomatosetumorceller. Isatuksimab hemmer vekst av tumorceller som uttrykker CD38 og induserer kreftcelledød.
- Isatuksimab som intravenøs injeksjon (IV), er vurdert til flere indikasjoner tidligere.
- Leverandør skriver at isatuksimab sc vil erstatte dagens behandling med isatukismab iv til samme pris basert på beregnet årlig legemiddelkostnad per pasient. Ergo ingen innvirkning på legemiddelbudsjettet.
- Pasientgrunnlag: Alle pasienter, som i dag og i fremtiden, får isatuksimab.
- Markedsføringstillatelse (MT) i Norge forventes mai 2026.
- Forventet tidspunkt for levering av dokumentasjon: Q2/Q3 2026.
- Leverandør foreslår en forenklet prosess med prisnotat.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF:

- Sykehusinnkjøp HF har gitt tilbakemelding om at metoden ikke er egnet for tidlig faglig vurdering.

Innspill – innspillene er vedlagt

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:

- Helse Midt-Norge RHF: Ingen innspill.
- Helse Nord RHF: Ingen innspill.
- Helse Sør-Øst RHF: Ingen innspill.
- Helse Vest RHF: Ingen innspill.

Innspill fra fagmedisinsk forening (FMF):

- 1 innspill (Norsk selskap for hematologi).

Innspill fra Helsedirektoratet:

Divisjon spesialisthelsetjenester og internasjonalt samarbeid: Ingen nasjonale faglige retningslinjer vil bli påvirket.

Divisjon helseøkonomi og personell: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene 01.02.2020.

Anmodning om vurdering av legemiddel i Nye metoder

Skjema for leverandører

En leverandør som ønsker offentlig finansiering av et legemiddel/legemiddelindikasjon i den norske spesialisthelsetjenesten, skal anmode om vurdering i Nye metoder ved å fylle ut dette skjemaet.

Utfylt anmodningsskjema sendes til Nye metoder: nyemetoder@helse-sorost.no

Leverandøren skal på anmodningstidspunktet både ha et forslag til type helseøkonomisk analyse og en plan for når de leverer dokumentasjonen. Merk at dokumentasjon i henhold til oppdraget fra Bestillerforum for nye metoder må leveres inn senest 12 måneder etter anmodningstidspunktet.

Hele anmodningsskjemaet skal fylles ut. Mer informasjon og veiledning finnes i artikkelen For leverandører (nyemetoder.no)

Merk: Skjemaet vil bli publisert i sin helhet på nyemetoder.no.

Innsender er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet (må krysses av): ☒

Fyll ut dato for innsending av skjema: 11.11.2025

1 Kontaktopplysninger	
1.1 Leverandør (innehaver/søker av markedsføringstillatelse i Norge)	Sanofi
1.2 Navn kontaktperson	Thomas Hansen
1.3 Stilling kontaktperson	Senior Market Access Manager
1.4 Telefon	92 40 26 95
1.5 E-post	Thomas.Hansen@sanofi.com
Ekstern representasjon - vedlegg fullmakt	
1.6 Navn/virksomhet	Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.
1.7 Telefon og e-post	Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.

2 Legemiddelinformasjon og indikasjon	
2.1 Hva gjelder anmodningen? *Kryss av for hva anmodningen gjelder*	Et nytt virkestoff ☐ En indikasjonsutvidelse / ny indikasjon ☐ En ny styrke eller formulering ☒
2.2 Hvilken indikasjon gjelder anmodningen?	• I kombinasjon med pomalidomid og deksametason for behandling av voksne med tilbakevendende og refraktær myelomatose etter minst 2 tidligere behandlinger, inkl. lenalidomid

Indikasjonen skal oppgis på norsk. Hvis prosess for godkjenning pågår, oppgi også indikasjon på engelsk. *Merk: Leverandør skal anmode om vurdering av hele indikasjonen som de har fått godkjent eller søker om godkjenning for. Dersom leverandør foreslår en avgrensning til undergrupper, må dette begrunnes og leverandør må levere dokumentasjonen som trengs for å foreta en vurdering av undergruppen i tillegg til dokumentasjonen for hele indikasjonen.*	og proteasomhemmer, og med påvist sykdomsprogresjon ved siste behandling. • I kombinasjon med karfilzomib og deksametason for behandling av voksne med myelomatose, som har fått minst én tidligere behandling. • I kombinasjon med bortezomib, lenalidomid og deksametason for behandling av voksne med nydiagnostisert myelomatose hvor autolog stamcelletransplantasjon ikke er aktuelt. • I kombinasjon med bortezomib, lenalidomid og deksametason for induktionsbehandling av voksne med nydiagnostisert myelomatose hvor autolog stamcelletransplantasjon er aktuelt* *denne indikasjonen har ikke vært metodevurdert og har dermed heller ikke refusjon.
2.3 Handelsnavn	Sarclisa
2.4 Generisk navn/virkestoff	Isatuksimab
2.5 ATC-kode	L01FC02
2.6 Administrasjonsform og styrke *Oppgi også forventet dosering og behandlingslengde* *Skriv kort*	Subcutan formulering, 1400 mg Dosering er fast dosis på 1400 mg per gang og administreret ved hjælp af en On-body Injector (CirCLIQ). Behandlingstiden per gang er i gennemsnit 13 min.
2.7 Farmakoterapeutisk gruppe og virkningsmekanisme. *Skriv kort*	Isatuksimab er humant monoklonalt antistoff som bindes til CD38-proteinet som uttrykkes i høyt nivå på overflaten av myelomatosetumorceller. Isatuksimab hemmer vekst av tumorceller som uttrykker CD38 og induserer kreftcelledød via flere virkningsmekanisme

3 Historikk – virkestoff og indikasjon

3.1 Har Nye metoder behandlet metoder med det aktuelle virkestoffet tidligere? *Hvis ja, oppgi ID-nummer til metoden/metodene i Nye metoder*	Ja ☒ Nei ☐ ID-nummer: ID2019_137 ID2021_009 ID2024_072
3.2 Er du kjent med om andre legemidler/virkestoff er vurdert i Nye metoder til samme indikasjon?	Ja ☐ Nei ☒ ID-nummer: Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.

Hvis ja, oppgi ID-nummer til metoden/metodene i Nye metoder	
3.3 Er du kjent med om det er gjennomført en metodevurdering i et annet land som kan være relevant i norsk sammenheng? *Hvis ja, oppgi referanse*	Ja ☐ Nei ☒ Referanse: Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.

4 Status for markedsføringstillatelse (MT) og markedsføring

4.1 Har legemiddelet MT i Norge for en eller flere indikasjoner? *Hvis ja - skriv inn dato for norsk MT for den første indikasjonen*	Ja ☒ Nei ☐ Dato for MT for første indikasjon: 30.mai 2020
4.2 Markedsføres legemiddelet i Norge?	Ja ☒ Nei ☐
4.3 Har legemiddelet MT i Norge for anmodet indikasjon? *For alle metoder: Fyll ut prosedyrenummer i EMA (det europeiske legemiddelbyrået)* *Hvis metoden ikke har MT i Norge, fyll ut forventet tidspunkt (måned/år) for CHMP opinion i EMA.* *Hvis metoden har MT i Norge, fyll ut dato for MT*	MT i Norge: Ja ☒ Nei ☐ Prosedyrenummer i EMA: **EMA/X/0000281242**
	Hvis metoden ikke har MT: Forventet tidspunkt for CHMP opinion i EMA (måned/år): Februar/april 2026 Forventet tidspunkt for markedsføringstillatelse (MT) for den aktuelle indikasjonen i Norge (måned/år): Mai 2026
	Hvis metoden har MT: Dato for MT i Norge for den aktuelle indikasjonen: Klikk eller trykk for å skrive inn en dato.
4.4 Har legemiddelet en betinget markedsføringstillatelse for anmodet indikasjon? *Hvis ja, fyll ut en beskrivelse av hva som skal leveres til EMA og når.*	Ja ☐ Nei ☒ Beskrivelse: Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.
4.5 Har anmodet indikasjon vært i «accelerated assessment» hos EMA?	Ja ☐ Nei ☒

4.6 Har legemiddelet «orphan drug designation» i EMA? *Hvis ja, fyll ut dato*	Ja ☐ Nei ☒ Dato for «orphan drug designation»: Klikk eller trykk for å skrive inn en dato.

5 Ordning for forenklet vurdering av PD-(L)1-legemidler

5.1 Er legemiddelet registrert i Nye metoders ordning «Forenklet vurdering av PD-(L)1-legemidler"?	Ja ☐ Nei ☒

6 Sammenlignbarhet og anbud

6.1 Finnes det andre legemidler med lignende virkningsmekanisme og /eller tilsvarende effekt til den aktuelle indikasjonen?	Ja ☒ Nei ☐ Kommentar: Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.
6.2 Vurderer leverandør at legemiddelet i anmodningen er sammenlignbart med et eller flere andre legemidler som Nye metoder har besluttet å innføre til den samme indikasjonen? *Hvis ja, hvilke(t)? Oppgi ID-nummer på metoden/metodene i Nye metoder*	Ja ☒ Nei ☐ Legemiddel og ID-nummer: ID2019_137 ID2021_009 ID2024_072
6.3 Er det eksisterende anbud på terapiområdet som kan være aktuelt for legemiddelet?	Ja ☒ Nei ☐ Kommentar: Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.

7 Nordisk samarbeid JNHB (Joint Nordic HTA-bodies)

7.1 Er anmodet indikasjon aktuell for utredning i det nordiske HTA-samarbeidet JNHB? *Hvis nei, begrunn kort*	Ja ☐ Nei ☒ Begrunnelse: Ettersom denne anmodningen kun gjelder ny formulering, vil ikke JNHB være aktuelt

8 Europeisk samarbeid om vurdering av relativ effekt og sikkerhet (HTAR)	
8.1 Er anmodet legemiddel/indikasjon omfattet av regelverket for utredning av relativ effekt og sikkerhet i europeisk prosess (HTAR)? *Hvis ja, fyll ut dato for søknad om MT til EMA*	Ja ☐ Nei ☒ Dato for søknad til EMA: Klikk eller trykk for å skrive inn en dato.

9 Helseøkonomisk dokumentasjon og forslag til helseøkonomisk analyse	
9.1 Hvilken type helseøkonomisk analyse foreslår leverandøren? *F.eks. kostnad-per-QALY analyse eller kostnadsminimeringsanalyse.* *Begrunn forslaget*	Forenklet prosess. Ettersom dette kun omfatter en endring i administrasjonsform, med samme effekt og kostnad (basert på beregnet årlig legemiddelkostnad per pasient) som allerede godkjente indikasjoner, vil kun et prisnotat være nødvendig. Denne formuleringen vil være en dominant strategi ettersom, blant annet, administrasjonskostnadene vil vesentlig reduseres. Circliq (on body device til subkutan administrasjon) har fått EU sertifisering.
9.2 Pasientpopulasjonen som den helseøkonomiske analysen baseres på, herunder eventuelle undergrupper.	Alle patienter, som vil få isatuximab IV i dag kan i fremtiden få SC formulering med CirCLIQ
9.3 Hvilken dokumentasjon skal ligge til grunn? (H2H studie, ITC, konstruert komparatorarm etc.) *Angi det som er relevant med tanke på hvilken type analyse som foreslås.*	Non-inferiority study mellem Isa-Pd IV vs OBI. IRAKLIA studiet, se nedenfor.
9.4 Forventet legemiddelbudsjett i det året med størst budsjettvirkning i de første fem år.	Isatuksimab sc vil erstatte dagens behandling med Isatukismab iv til samme pris basert på beregnet årlig legemiddelkostnad per pasient. Ergo ingen innvirkning på legemiddelbudsjettet.
9.5 Forventet tidspunkt (måned og år) for levering av dokumentasjon til Direktoratet for medisinske produkter og/eller Sykehusinnkjøp HF.	Ved CHMP opinion- Februar/April 2026

Tidspunkt må oppgis	

10 Sykdommen og eksisterende behandling	
10.1 Sykdomsbeskrivelse for aktuell indikasjon *<u>Kort</u> beskrivelse av sykdommens patofysiologi og klinisk presentasjon / symptombilde, eventuelt inkl. referanser*	Myelomatose (benmarkgskreft,multippelt myelom) er en blodkreftform som manifesterer seg med ukontrollert vekst av plasmaceller i benmargen. Ved myelomatose er en enkelt B-lymfocytt blitt omdannet til en kreftscelle som deler seg ukontrollert. Myelomatosecellene fortrenger de normale cellene i benmargen og fører til reduksjon av mengden normale blodceller og immunglobuliner. Myelomcellene sprer seg vanligvis i benmargen i knoklene og danner mange små svulster (multiple myelomer).
10.2 Fagområde *Angi hvilket fagområde som best beskriver metoden*	Velg fagområde fra menyen: Blodsykdommer
10.3 Kreftområde *Hvis metoden gjelder fagområdet Kreftsykdommer, angi hvilket kreftområde som er aktuelt*	Velg kreftområde fra menyen: Blod- beinmargs- og lymfekreft
10.4 Dagens behandling *Nåværende standardbehandling i Norge, inkl. referanse*	IsaVRd IsaKd IsaPd
10.5 Prognose *Beskriv prognosen med nåværende behandlingstilbud, inkl. referanse*	Ikke relevant, da dette er skift af formuleringen.
10.6 Det nye legemiddelets innplassering i behandlingsalgoritmen	Isatuksimab Sc vil erstatte isatuksimab iv
10.7 Pasientgrunnlag	Alle patienter, som i dag og i fremtiden får isatuximab

Beskrivelse, insidens og prevalens av pasienter omfattet av aktuell indikasjon i Norge, inkl. referanse.* *Antall norske pasienter antatt aktuelle for behandling med legemiddelet til denne indikasjonen.* ** Hele pasientgruppen som omfattes av aktuell indikasjon skal beskrives*	

11 Studiekarakteristika for relevante kliniske studier			
	Studie 1	Studie 2	Studie 3
11.1 Studie-ID *Studienavn, NCT-nummer, hyperlenke*	IRAKLIA, Study Details | NCT05405166 | SC Versus IV Isatuximab in Combination With Pomalidomide and Dexamethasone in RRMM | ClinicalTrials.gov	IZALCO, Study Details | NCT05704049 | A Study to Investigate Subcutaneous Isatuximab in Combination With Carfilzomib and Dexamethasone in Adult Participants With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma | ClinicalTrials.gov	IsaSoCut Study Details | NCT05889221 | Multicenter Phase 2 Study of Subcutaneous Isatuximab Plus Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone in the Treatment of Newly Diagnosed Transplant Ineligible Multiple Myeloma | ClinicalTrials.gov
11.2 Studietype og -design	Fase 3 studie, non-inferiority studie. Randomisering 1:1	Et fase 2 studie til undersøgelse af SC isatuximab i kombination med karfilzomib og dexamethasone i RRMM.	Et fase 2 studie til undersøgelse af isatuximab SC i kombination med VRd til TIE NDMM.
11.3 Formål	Undersøge isatuximab SC med OBI mod IV i et non-inferiority study.	At undersøge effekten af isatuximab SC i kombination med karfilzomib og desamethasone ved hjælp af OBI eller manuelt håndtering med sprøjte	Undersøge om ixatumab SC med Obi kan gives til ældre patienter.
11.4 Populasjon	RRMM patienter behandlet med PI og lenalodomide.	RRMM med 1-3 tidligere behandlinger	Nydiagnosticeret myeloma patienter, som

Viktige inklusjons- og eksklusjonskriterier			ikke er egnet til transplantion.
11.5 Intervensjon (n) *Dosering, doseringsintervall, behandlingsvarighet*	Isatuximab SC med OBI 1400 mg, cykle 1 hver uge, derefter hver anden uge. Isatuximab gives i studiet i kombination med pomalidomide og dexametasone. Behandling til progression, bivirkning eller patient beslutning.	Isatuximab SC manuelt +Kd og derefter skrift til Isatuximab SC OBI + Kd. 1400 mg per dosering.	Isatuximab SC 1400 mg med OBI. I Cykle 1 hver uge, derefter hver anden uge. VRd give efter standard.
11.6 Komparator (n) *Dosering, doseringsintervall, behandlingsvarighet*	Isatuximab IV 10 mg/kg, cykle 1 hver uge, derefter hver anden uge. Isatuximab gives i studiet i kombination med pomalidomide og dexametasone. Behandling til progression, bivirkning eller patient beslutning.	Ingen – et fase 2 studie.	Ingen – et fase 2 studie.
11.7 Endepunkter *Primære, sekundære og eksplorative endepunkter, herunder definisjon,*	Primære endepunkter: Overall responds rate (ORR), Isa C-trough ved cycle 6 day 1. Sekundære: VGPR, antal infusionsreaktioner,	Primært endepunkt: ORR. Sekundært: Patienten præference for metode af levering af antistof (OBI vs manuelt).	Primært endepunkt: VGPR rate Sekundære: Bivirkningsprofil MRD negativity

målemetode og ev. tidspunkt for måling	patient tilfredshedsundersøgelse.		
11.8 Relevante subgruppeanalyser *Beskrivelse av ev. subgruppeanalyser*	Der undersøges for virkningen af isatuximab SC versus IV i forskellige vægt-grupper af patienterne.	Ingen.	Ingen.
11.9 Oppfølgingstid *Hvis pågående studie, angi oppfølgingstid for data som forventes å være tilgjengelige for vurderingen hos Direktoratet for medisinske produkter samt den forventede/planlagte samlede oppfølgingstid for studien*	Studiet har for nuværende en opfølgningstid på 12 måneder. Der vil løbende ske yderligere aflæsninger.	10 måneder. Studiet er fortsat aktivt og der kommer aflæsningerne senere.	12 måneder. Studiet er fortsat aktivt, og der kommer senere aflæsninger.
11.10 Tidsperspektiv resultater *Pågående eller avsluttet studie? Tilgjengelige og fremtidige datakutt*	Studiet har data, submittet til EMA, og er publiseret. Der kommer mere data.	Data har været præsenteret på konferencer, senest til IMS i Toronto i høsten 2025.	Data har været præsenteret på konferencer, senest til IMS i Toronto i høsten 2025.

11.11 Publikasjoner *Tittel, forfatter, tidsskrift og årstall. Ev. forventet tidspunkt for publikasjon*	Ailawadhi et al., Journal of Clinical Oncology, 2025	Afventende.	Afventende

12 Igangsatte og planlagte studier	
12.1 Er det pågående eller planlagte studier for legemiddelet innenfor samme indikasjon som kan gi ytterligere informasjon i fremtiden? *Hvis ja, oppgi forventet tidspunkt*	Ja ☒ Nei ☐ Se tabell i kapittel 11.
12.2 Er det pågående eller planlagte studier for legemiddelet for andre indikasjoner?	Ja ☐ Nei ☒ Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.

13 Diagnostikk	
13.1 Vil bruk av legemiddelet til anmodet indikasjon kreve diagnostisk test for analyse av biomarkør? *Hvis ja, fyll ut de neste spørsmålene*	Ja ☐ Nei ☒
13.2 Er testen etablert i klinisk praksis? *Hvis ja, testes pasientene rutinemessig i dag?*	Ja ☐ Nei ☐ Hvis ja, testes pasientene rutinemessig i dag? Ja ☐ Nei ☐
13.3 Hvis det er behov for en test som ikke er etablert i klinisk praksis, beskriv behovet inkludert antatte kostnader/ressursbruk	Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.

14 Andre relevante opplysninger	
14.1 Har dere vært i kontakt med fagpersoner (for eksempel klinikere) ved norske helseforetak om dette legemiddelet/indikasjonen? *Hvis ja, hvem har dere vært i kontakt med og hva har de bidratt med?* *(Relevant informasjon i forbindelse med rekruttering av fageksperter i Nye metoder)*	Ja ☒ Nei ☐ Fredrik Schjesvold, Tobias Slørdal, Magnus Moksnes, Anette Eilertsen, Einar Haukås, Galina Tsykunova, Nils Morten Leknes, og Frida Askeland har alle deltatt i advisory board
14.2 Anser leverandør at det kan være spesielle forhold ved dette legemiddelet som gjør at en innkjøpsavtale ikke kan basere seg på flat rabatt for at legemiddelet skal kunne oppfylle prioriteringskriteriene? *Hvis ja, begrunn kort.* *Hvis ja, skal eget skjema fylles ut og sendes til Sykehusinnkjøp HF samtidig med at dokumentasjon til metodevurdering sendes til Direktoratet for medisinske produkter.* *Nærmere informasjon og skjema:* Informasjon og opplæring - Sykehusinnkjøp HF	Ja ☐ Nei ☒ Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.
14.3 Andre relevante opplysninger?	Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.

Informasjon om Nye metoder finnes på nettsiden nyemetoder.no

Innspill til Nye metoder fra Legeforeningens fagmedisinske foreninger

Nye metoder innhenter innspill fra fagmiljøer i helseforetakene og fra Legeforeningens fagmedisinske foreninger for å hjelpe Bestillerforum for nye metoder med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på og hvilken type metodevurdering det er mest hensiktsmessig å gi oppdrag om.

Innspillet blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum som blir publisert på nyemetoder.no. Husk derfor å ikke inkludere taushetsbelagte opplysninger, som for eksempel avtalepriser eller informasjon som kan spores til enkeltpasienter. Husk å fylle ut hele spørsmål 6 og 7.

Det er behov for korte og konsise innspill fra avdelinger/fagmiljøer.

Metode - fyll ut ID-nummer (ID2025_xxx)

ID2025-094

Spørsmål	Faglige innspill
1. Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	Dette er en ny formulering, subcutant i stedet for intravenøst. Så etablert behandling er alle indikasjoner hvor man i dag bruker intravenøst isatuximab. Subcutant er å anse som minst like bra som intravenøst, mye mer praktisk og mindre bivirkninger
2. Plass i norsk klinisk praksis - Er det klinisk behov for metoden? - Vil legemiddelet/det medisinske utstyret i metoden bli brukt i stedet for annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme i tillegg til dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	Ja. Vi vil få samme effekt med mye mindre arbeid og mindre tidsbruk og bivirkninger for pasienter. Vil bli brukt i stedet for intravenøst isatuximab. Vil overta helt for intravenøst isatuximab hvis godkjent.
3. Pasientpopulasjonen i Norge - Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Eksakte tall har jeg ikke, men det er aktuelt for ca.350 i førstelinje (per i dag), og kanskje det samme i andrelinje (men ikke de samme pasientene)

4. Andre forhold - Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	Dette er et enkelt bytte fra i.v. til s.c. Man bør kreve at prisen er den samme, og da bør det være en enkel godkjenning. Det vil også gi mindre bruk av daratumumab. En del bruker daratumumab i dag, selv om det er dyrere, fordi det er subcutant.
5. For metoder som ikke er legemidler (medisinsk utstyr/prosedyrer) - Er du kjent med om det finnes leverandører av tilsvarende metoder/utstyr?	Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.

6. Interesser og eventuelle interessekonflikter

Beskriv relasjoner eller aktiviteter som kan påvirke, påvirkes av eller oppfattes av andre å ha betydning for den videre håndteringen av metoden som det gis innspill på (for eksempel: økonomiske interesser i saken, oppdrag eller andre bindinger).

Jeg driver kliniske studier med alle firmaer som har medikamenter i myelomatose. Jeg tar internasjonale oppdrag for alle firmaer som driver med myelomatose, vanligvis advisory boards og foredrag, men også oppdrag i komitéer som independent response committees og data safety monitoring committees.

7. Avsender av faglig innspill

Fagmedisinsk forening	Norsk hematologisk selskap
Navn, stilling og arbeidsplass	Fredrik Schjesvold, Leder Oslo myelomatosesenter, Oslo Universitetssykehus
Jeg er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet på nyemetoder.no (kryss av):	☒
Jeg har fylt ut hele punkt 6 «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av):	☒

NYE METODER

Saksnummer 006-26 Oppsummering fra sekretariatet

Anmodning: ID2025_096 Amivantamab (Rybrevant) i subkutan formulering til bruk for innførte indikasjoner for den intravenøse formuleringen

Kort om metoden fra anmodningen:

- Den som anmoder om vurdering av legemidlet er leverandøren som har og søker om markedsføringstillatelse (MT): Johnson & Johnson Innovative Medicine.
- Anmodningen gjelder subkutan formulering av et kjent virkestoff.
- Legemiddelet er tidligere vurdert i Nye metoder til ulike indikasjoner innen metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC). Leverandør viser til følgende metoder:
    - ID2024_019 amivantamab i kombinasjon med karboplatin og pemetreksed (innført).
    - ID2025_006 amivantamab i kombinasjon med lazertinib (under vurdering).
    - ID2021_107 amivantamab monoterapi (ikke innført).
- Forventet tidspunkt for markedsføringstillatelse (MT) i Norge: Subkutan formulering hver 2. uke har hatt MT siden april 2025, og er relevant ved innføring av ID2021_107 og ID2025_006. Subkutan formulering med høyere dosering og bruk hver 3. og 4. uke har forventet MT Q1 2026, og er relevant for henholdsvis ID2024_019 (besluttet innført) og ID2025_006 (ved innføring).
- Leverandør opplyser at subkutan formulering er vurdert å være non-inferior til intravenøs formulering, samt har en bivirkningsprofil og administrasjonsmåte som kan ha ressurs- og tidsbesparende effekter sammenlignet med intravenøs formulering.
- Subkutan formulering er antatt å erstatte intravenøs formulering.
- Forventet tidspunkt for levering av dokumentasjon: Q1 2026.
- Leverandør viser til at reduksjon i administrasjonskostnader relatert til bruk av subkutan formulering (270 NOK vs 3665 NOK per dose) bør belyses i prosessen i Nye metoder.
- Leverandøren foreslår at et prisnotat med en enkel kostnadsoppstilling av intravenøs vs. subkutan formulering vil være tilstrekkelig (legemiddelkostnader + administrasjonskostnader). Redusert behov av helsepersonell bør også belyses ved innføring av ny administrasjonsform.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF:

- Sykehusinnkjøp HF har gitt tilbakemelding om at metoden ikke er egnet for tidlig faglig vurdering.

Egnethetsvurdering fra Direktoratet for medisinske produkter (vedlagt):

- Subkutan formulering med administrering annenhver uke har markedsføringstillatelse basert på oppnåelse av non-inferior (ikke-underlegen) farmakokinetisk eksponering i forhold til intravenøs amivantamab.
- To alternative subkutane doseringsregimer er til vurdering hos EMA. Disse har en høyere styrke, men gis med lavere doseringsfrekvens (hver tredje eller fjerde uke etter opptrappingsfase). Vurderingen baseres på dokumentert oppnåelse av non-inferioritet. Det vil derfor ikke foreligge nye data om effekt og sikkerhet.
- Subkutan administrering er assosiert med færre infusjonsrelaterte bivirkninger, enklere håndtering og forventes å bli foretrukket som førstevalg ved forskrivning av amivantamab i norsk klinisk praksis. Eventuelle besparelser knyttet til bivirkningshåndtering vil imidlertid trolig være små i forhold til de totale legemiddelkostnadene.
- Sammenlignet med intravenøs administrering, antas subkutan behandling sammen med forlenget doseringsintervall å redusere behovet for helsepersonell. Dette kan gi ressurs- og

tidsbesparende fordeler, noe som kan føre til lavere kostnader sammenlignet med den intravenøse formuleringen.

- Bivirkninger, ressursbruk og kostnader knyttet til subkutan administrering (annenhver uke) vurderes i den pågående metodevurderingen av amivantamab i kombinasjon med lazertinib (ID2025_006). Denne metodevurderingen forventes å være ferdigstilt i god tid før kommisjonsvedtaket om den nye subkutane doseringsfrekvensen og kan benyttes som underlag for et prisnotat.
- Anbefaling fra DMP: DMP har opplyst saken i egnethetsvurderingen, og mener opplysninger i egnethetsvurderingen og metodevurdering for ID2025_006 sammen med et prisnotat vil være tilstrekkelig som beslutningsstøtte i denne saken.

NYE METODER

Anmodning om vurdering av legemiddel i Nye metoder

Skjema for leverandører

En leverandør som ønsker offentlig finansiering av et legemiddel/legemiddelindikasjon i den norske spesialisthelsetjenesten, skal anmode om vurdering i Nye metoder ved å fylle ut dette skjemaet.

Utfylt anmodningsskjema sendes til Nye metoder: nyemetoder@helse-sorost.no

Leverandøren skal på anmodningstidspunktet både ha et forslag til type helseøkonomisk analyse og en plan for når de leverer dokumentasjonen. Merk at dokumentasjon i henhold til oppdraget fra Bestillerforum for nye metoder må leveres inn senest 12 måneder etter anmodningstidspunktet.

Hele anmodningsskjemaet skal fylles ut. Mer informasjon og veiledning finnes i artikkelen For leverandører (nyemetoder.no)

Merk: Skjemaet vil bli publisert i sin helhet på nyemetoder.no.

Innsender er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet (må krysses av): ☒

Fyll ut dato for innsending av skjema: 12.11.2025

1 Kontaktopplysninger	
1.1 Leverandør (innehaver/søker av markedsføringstillatelse i Norge)	Johnson & Johnson Innovative Medicine
1.2 Navn kontaktperson	Cecilie Alstad
1.3 Stilling kontaktperson	HEMAR manager
1.4 Telefon	40702012
1.5 E-post	calstad@its.jnj.com
Ekstern representasjon - vedlegg fullmakt	
1.6 Navn/virksomhet	NA
1.7 Telefon og e-post	NA

2 Legemiddelinformasjon og indikasjon	
2.1 Hva gjelder anmodningen? *Kryss av for hva anmodningen gjelder*	Et nytt virkestoff ☐ En indikasjonsutvidelse / ny indikasjon ☐ En ny styrke eller formulering ☒
2.2 Hvilken indikasjon gjelder anmodningen?	Subkutan formulering til bruk ved indikasjoner der det er godkjent bruk av amivantamab intravnøs formulering. Per dags dato er subkutan formulering indisert:

Indikasjonen skal oppgis på norsk. Hvis prosess for godkjenning pågår, oppgi også indikasjon på engelsk. *Merk: Leverandør skal anmode om vurdering av hele indikasjonen som de har fått godkjent eller søker om godkjenning for. Dersom leverandør foreslår en avgrensning til undergrupper, må dette begrunnes og leverandør må levere dokumentasjonen som trengs for å foreta en vurdering av undergruppen i tillegg til dokumentasjonen for hele indikasjonen.*	- i kombinasjon med lazertinib til førstelinjebehandling av voksne pasienter med fremskreden NSCLC med EGFR Exon 19-delesjoner eller Exon 21-L858R substitusjonsmutasjoner. - som monoterapi til behandling av voksne pasienter med fremskreden NSCLC med aktiverende EGFR Exon 20-innsettingsmutasjoner, etter at platinabasert behandling har mislyktes. Subkutan formulering er under vurdering ved EMA for resterende indikasjoner hvor intravnøs formulering allerede er indisert (SPC punkt 4.1). Dette er relevant for innført indikasjon ID2024_019 (Kombinasjon med karboplatin og pemetreksed til førstelinjebehandling av voksne pasienter med fremskreden NSCLC med aktiverende EGFR Ekson 20- innsettingsmutasjoner).
2.3 Handelsnavn	Rybrevant
2.4 Generisk navn/virkestoff	Amivantamab
2.5 ATC-kode	L01FX18
2.6 Administrasjonsform og styrke *Oppgi også forventet dosering og behandlingslengde* *Skriv kort*	Subkutan injeksjon 1600 mg, 2240 mg, 2400 mg og 3520 mg. Dosering: - 1600 mg (<80kg) eller 2240 mg (≥80kg) hver 2.uke. - 2400 mg (<80kg) eller 3360 (≥80kg) hver 3.uke. - 3520mg (<80kg) eller 4640mg (≥80kg) hver 4.uke. Administrasjonstid er ≤5 minutter (godkjent preparatomtale 4.2). Behandlingslengde forventes å være lik infusjon. Behandling hver 3.uke er relevant for indikasjonen ID2024_019, som er innført av Beslutningsforum.
2.7 Farmakoterapeutisk gruppe og virkningsmekanisme. *Skriv kort*	Tilsvarende som for IV-formuleringen. Antineoplastisk middel, monoklonalt antistoff. Amivantamab er et bispesifikt antistoff som binder både EGFR og C-MET på celleoverflaten.

3 Historikk – virkestoff og indikasjon

3.1 Har Nye metoder behandlet metoder med det aktuelle virkestoffet tidligere?	Ja ☒ Nei ☐

Hvis ja, oppgi ID-nummer til metoden/metodene i Nye metoder	ID-nummer: ID2021_107, ID2024_019, ID2025_006.
3.2 Er du kjent med om andre legemidler/virkestoff er vurdert i Nye metoder til samme indikasjon? *Hvis ja, oppgi ID-nummer til metoden/metodene i Nye metoder*	Ja ☐ Nei ☒ ID-nummer: Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.
3.3 Er du kjent med om det er gjennomført en metodevurdering i et annet land som kan være relevant i norsk sammenheng? *Hvis ja, oppgi referanse*	Ja ☐ Nei ☒ Referanse: Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.

4 Status for markedsføringstillatelse (MT) og markedsføring	
4.1 Har legemiddelet MT i Norge for en eller flere indikasjoner? *Hvis ja - skriv inn dato for norsk MT for den første indikasjonen*	Ja ☒ Nei ☐ Dato for MT for første indikasjon: 09.12.2021
4.2 Markedsføres legemiddelet i Norge?	Ja ☒ Nei ☐
4.3 Har legemiddelet MT i Norge for anmodet indikasjon? *For alle metoder: Fyll ut prosedyrenummer i EMA (det europeiske legemiddelbyrået)* *Hvis metoden ikke har MT i Norge, fyll ut forventet tidspunkt (måned/år) for CHMP opinion i EMA.* *Hvis metoden har MT i Norge, fyll ut dato for MT*	MT i Norge: Ja ☒ Nei ☒ Prosedyrenummer i EMA: Ulike prosedyrer for subkutan hver andre uke (har MT) og subkutan hver tredje og fjerde uke (MT forventes Q1 2026). EMEA/H/C/005454/X/0014
	Hvis metoden ikke har MT: Forventet tidspunkt for CHMP opinion i EMA (måned/år): Q1 2026 Forventet tidspunkt for markedsføringstillatelse (MT) for den aktuelle indikasjonen i Norge (måned/år): Q1 2026

	Hvis metoden har MT: Dato for MT i Norge for den aktuelle indikasjonen: 04.04.2025
4.4 Har legemiddelet en betinget markedsføringstillatelse for anmodet indikasjon? *Hvis ja, fyll ut en beskrivelse av hva som skal leveres til EMA og når.*	Ja ☐ Nei ☒ Beskrivelse: Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.
4.5 Har anmodet indikasjon vært i «accelerated assessment» hos EMA?	Ja ☐ Nei ☒
4.6 Har legemiddelet «orphan drug designation» i EMA? *Hvis ja, fyll ut dato*	Ja ☐ Nei ☒ Dato for «orphan drug designation»: Klikk eller trykk for å skrive inn en dato.

5 Ordning for forenklet vurdering av PD-(L)1-legemidler	
5.1 Er legemiddelet registrert i Nye metoders ordning «Forenklet vurdering av PD-(L)1-legemidler"?	Ja ☐ Nei ☒

6 Sammenlignbarhet og anbud	
6.1 Finnes det andre legemidler med lignende virkningsmekanisme og /eller tilsvarende effekt til den aktuelle indikasjonen?	Ja ☒ Nei ☐ Kommentar: Intravnøs formuleringen av amivantamab.
6.2 Vurderer leverandør at legemiddelet i anmodningen er sammenlignbart med et eller flere andre legemidler som Nye metoder har besluttet å innføre til den samme indikasjonen? *Hvis ja, hvilke(t)? Oppgi ID-nummer på metoden/metodene i Nye metoder*	Ja ☒ Nei ☐ Legemiddel og ID-nummer: ID2024_019 med intravnøs formulering av amivantamab.
6.3 Er det eksisterende anbud på terapiområdet som kan være aktuelt for legemiddelet?	Ja ☐ Nei ☒ Kommentar: Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.

7 Nordisk samarbeid JNHB (Joint Nordic HTA-bodies)

7.1 Er anmodet indikasjon aktuell for utredning i det nordiske HTA-samarbeidet JNHB? *Hvis nei, begrunn kort*	Ja ☐ Nei ☒ Begrunnelse: Anmodning er relevant for metode som allerede er innført i Norge.

8 Europeisk samarbeid om vurdering av relativ effekt og sikkerhet (HTAR)

8.1 Er anmodet legemiddel/indikasjon omfattet av regelverket for utredning av relativ effekt og sikkerhet i europeisk prosess (HTAR)? *Hvis ja, fyll ut dato for søknad om MT til EMA*	Ja ☐ Nei ☒ Dato for søknad til EMA: Klikk eller trykk for å skrive inn en dato.

9 Helseøkonomisk dokumentasjon og forslag til helseøkonomisk analyse

9.1 Hvilken type helseøkonomisk analyse foreslår leverandøren? *F.eks. kostnad-per-QALY analyse eller kostnadsminimeringsanalyse.* *Begrunn forslaget*	Saken gjelder kun innføring av ny administrasjonsform av amivantamab hvor intravnøs formulering er vurdert av Nye Metoder. Det antas at et prisnotat med en enkel kostnadsoppstilling av intravnøs vs subkutan formulering vil være tilstrekkelig (legemiddelkostnader + administrasjonskostnader). Redusert behov av helsepersonell bør også belyses ved innføring av ny administrasjonsform. Subkutan formulering anses å være non-inferior til intravnøs formulering, samt har en bivirkningsprofil og administrasjonsmåte som kan ha ressurs- og tidsbesparende effekter sammenlignet med intravnøs formulering. Se SPC punkt 4.2, 4.8 og 5.1.
9.2 Pasientpopulasjonen som den helseøkonomiske analysen baseres på, herunder eventuelle undergrupper.	NA.

9.3 Hvilken dokumentasjon skal ligge til grunn? (H2H studie, ITC, konstruert komparatorarm etc.) *Angi det som er relevant med tanke på hvilken type analyse som foreslås.*	NA.
9.4 Forventet legemiddelbudsjett i det året med størst budsjettvirkning i de første fem år.	NA.
9.5 Forventet tidspunkt (måned og år) for levering av dokumentasjon til Direktoratet for medisinske produkter og/eller Sykehusinnkjøp HF. *Tidspunkt må oppgis*	Q1 2026

10 Sykdommen og eksisterende behandling

10.1 Sykdomsbeskrivelse for aktuell indikasjon *Kort beskrivelse av sykdommens patofysiologi og klinisk presentasjon / symptombilde, eventuelt inkl. referanser*	Sykdomsbeskrivelse for relevante indikasjoner der intravnøs formulering er godkjent er fortsatt gjeldende. Se følgende: - ID2024_019 for amivantamab i kombinasjon med karboplatin og pemetreksed (innført). - ID2025_006 for amivantamab i kombinasjon med lazertinib (under vurdering). - Se ID2021_107 for amivantamab monoterapi (ikke innført).
10.2 Fagområde *Angi hvilket fagområde som best beskriver metoden*	Velg fagområde fra menyen: Kreftsykdommer
10.3 Kreftområde *Hvis metoden gjelder fagområdet Kreftsykdommer, angi hvilket kreftområde som er aktuelt*	Velg kreftområde fra menyen: Lungekreft
10.4 Dagens behandling *Nåværende standardbehandling i Norge, inkl. referanse*	Amivantamab intravnøs formulering.

10.5 Prognose *Beskriv prognosen med nåværende behandlingstilbud, inkl. referanse*	NA.
10.6 Det nye legemiddelets innplassering i behandlingsalgoritmen	Som alternativ for amivantamab intravnøs formulering. Subkutan formulering er forventet å bli brukt av majoriteten av pasientene. Administrasjonstid er ≤5 minutter (godkjent preparatomtale 4.2). For innført indikasjon (ID2024_019) forventes det at amivantamab subkutan hver 3.uke vil erstatte amivantamab intravnøs hver 3.uke.
10.7 Pasientgrunnlag *Beskrivelse, insidens og prevalens av pasienter omfattet av aktuell indikasjon* i Norge, inkl. referanse.* *Antall norske pasienter antatt aktuelle for behandling med legemiddelet til denne indikasjonen.* ** Hele pasientgruppen som omfattes av aktuell indikasjon skal beskrives*	NA.

11 Studiekarakteristika for relevante kliniske studier

	Studie 1	Studie 2	Studie 3
11.1 Studie-ID *Studienavn, NCT-nummer, hyperlenke*	PALOMA-2, NCT05498428 Study Details | NCT05498428 | A Study of Amivantamab in Participants With Advanced or Metastatic Solid Tumors Including Epidermal Growth	PALOMA-3, NCT05388669 Study Details | NCT05388669 | A Study of Lazertinib With Subcutaneous Amivantamab Compared With Intravenous	Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.

	Factor Receptor (EGFR)-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer | ClinicalTrials.gov	Amivantamab in Participants With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)-Mutated Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer | ClinicalTrials.gov	
11.2 Studietype og -design	Phase 2, open-label, parallel cohort, interventional study. Study includes six cohorts: - Cohort 1, 4 and 6 are relevant for the already approved use of SC Q2W (approved April 2025). - Cohort 2, 3 and 5 are relevant for the EMA assessment of SC Q3W and SC Q4W.	Phase 3, open-label, randomized study.	Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.
11.3 Formål	Evaluate the efficacy, safety, and pharmacokinetics (PK) of subcutaneous (SC) amivantamab administered via manual injection in multiple combinations and treatment settings for participants with EGFR-mutated non-small cell lung cancer (NSCLC).	To simplify amivantamab intravenous administration and to reduce dose times, by assessing a new formulation of amivantamab, amivantamab subcutaneous.	Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.
11.4 Populasjon *Viktige inklusjons- og eksklusjonskriterier*	Key inclusion criteria: - ≥18 years of age. - Histologically or cytologically confirmed, locally advanced or	Key Inclusion Criteria: - ≥18 years of age - Histologically or cytologically confirmed, advanced, or metastatic	Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.

	metastatic NSCLC that is not amenable to curative therapy, including surgical resection or chemoradiation. - EGFR exon 19 deletion (Ex19del) or exon 21 L858R mutation. - Measurable disease according to RECIST v1.1. - Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 0 or 1. - Adequate organ and bone marrow function. Key exclusion criteria: - have received any prior systemic treatment for locally advanced or metastatic disease. - symptomatic brain metastases. - uncontrolled illness. - medical history of interstitial lung disease. - a history of clinically significant cardiovascular disease. - uncontrolled tumor-related pain.	locally NSCLC characterized by either EGFR Exon 19 deletion or Exon 21 L858R mutation. - Progressed on or after osimertinib (or another approved third-generation EGFR-TKI) and platinum-based chemotherapy. - ≥1 measurable lesion according to RECIST v1.1. - Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 0 or 1. - Adequate organ and bone marrow function. Key Exclusion Criteria: - Have received cytotoxic, investigational, or targeted therapies beyond one regimen of platinum-based chemotherapy and EGFR inhibitors. - symptomatic or progressive brain metastases. - an uncontrolled illness. - a medical history of interstitial lung disease. - uncontrolled tumor-related pain. - prior or concurrent second malignancy. - major surgery within 4 weeks at screening	
11.5 Intervensjon (n) *Dosering, doseringsintervall, behandlingsvarighet*	Amivantamab subcutaneous administration every 2 weeks in combination with Lazertinib (oral), every 4 weeks in combination with Lazertinib (oral), every 3	Amivantamab subcutaneous administered weekly in cycle 1 and every 2 weeks in subsequent cycles. Lazertinib 240mg orally once daily.	Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.

	weeks in combination with chemotherapy, and every 3 weeks in combinations with chemotherapy and Lazertinib (oral). Amivantamab subcutaneous every 3 weeks in combination with chemotherapy is relevant for the currently reimbursed indication ID2024_019 in Norway.	Until disease progression.	
11.6 Komparator (n) *Dosering, doseringsintervall, behandlingsvarighet*	No comparator arm. Parallel cohort study design with amivantamab in all cohorts.	Amivantamab intravenous administered weekly in cycle 1 and every 2 weeks in subsequent cycles. Lazertinib 240mg orally once daily. Until disease progression.	Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.
11.7 Endepunkter *Primære, sekundære og eksplorative endepunkter, herunder definisjon, målemetode og ev. tidspunkt for måling*	Cohort 1-3 and 5-6: - Primary endpoint: ORR. - Secondary endpoints: incidence and severity of AEs, ORR, DoR, TTR, CBR, PFS, OS, VTE risk, PK as Serum Cthrough. Cohort 4: - Primary endpoint: incidence and severity of AEs. - Secondary endpoints: PROs measured as	Co-primary Endpoint: - Pharmacokinetics (PK) Non-Inferiority of Amivantamab Subcutaneous compared to Amivantamab Intravenous defined by concentration as: -- Cthrough pre-dose on Cycle 2 Day 1 -- AUC(D1-D15) in Cycle 2 Key Secondary Endpoints:	Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.

	modified TASQ-IV, TASQ-SC, PGIC, PGIS.	- Cthrough - Efficacy: ORR (non-inferiority), PFS, DOR, TTR. - Safety: incidence and severity of adverse events and infusion-related reactions. - Duration of treatment administration.	
11.8 Relevante subgruppeanalyser *Beskrivelse av ev. subgruppeanalyser*	NA.	NA.	Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.
11.9 Oppfølgingstid *Hvis pågående studie, angi oppfølgingstid for data som forventes å være tilgjengelige for vurderingen hos Direktoratet for medisinske produkter samt den forventede/planlagte samlede oppfølgingstid for studien*	Ongoing study. Estimated completion August 2027. Inferiority study and results for SC and IV are already included in SPC (PALOMA-3).	Ongoing study. Estimated completion June 2026.	Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.
11.10 Tidsperspektiv resultater *Pågående eller avsluttet studie? Tilgjengelige og fremtidige datakutt*	Ongoing.	Ongoing.	Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.
11.11 Publikasjoner *Tittel, forfatter, tidsskrift og årstall. Ev. forventet tidspunkt for publikasjon*	See SPC.	Leighl, N. et al. 2024. Subcutaneous Versus Intravenous Amivantamab, Both in Combination With Lazertinib, in Refractory Epidermal Growth	Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.

		Factor Receptor–Mutated Non–Small Cell Lung Cancer: Primary Results From the Phase III PALOMA-3 Study. https://doi.org/10.1200/JCO.24.01001.	

12 Igangsatte og planlagte studier

12.1 Er det pågående eller planlagte studier for legemiddelet innenfor samme indikasjon som kan gi ytterligere informasjon i fremtiden? *Hvis ja, oppgi forventet tidspunkt*	Ja ☐ Nei ☒ Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.
12.2 Er det pågående eller planlagte studier for legemiddelet for andre indikasjoner?	Ja ☐ Nei ☐ Ikke relevant.

13 Diagnostikk

13.1 Vil bruk av legemiddelet til anmodet indikasjon kreve diagnostisk test for analyse av biomarkør? *Hvis ja, fyll ut de neste spørsmålene*	Ja ☒ Nei ☐
13.2 Er testen etablert i klinisk praksis? *Hvis ja, testes pasientene rutinemessig i dag?*	Ja ☒ Nei ☐ Hvis ja, testes pasientene rutinemessig i dag? Ja ☒ Nei ☐
13.3 Hvis det er behov for en test som ikke er etablert i klinisk praksis, beskriv behovet inkludert antatte kostnader/ressursbruk	Tilsvarende som ved bruk av amivantamab intravnøs formulering.

14 Andre relevante opplysninger	
14.1 Har dere vært i kontakt med fagpersoner (for eksempel klinikere) ved norske helseforetak om dette legemiddelet/indikasjonen? *Hvis ja, hvem har dere vært i kontakt med og hva har de bidratt med?* *(Relevant informasjon i forbindelse med rekruttering av fageksperter i Nye metoder)*	Ja ☐ Nei ☒ Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.
14.2 Anser leverandør at det kan være spesielle forhold ved dette legemiddelet som gjør at en innkjøpsavtale ikke kan basere seg på flat rabatt for at legemiddelet skal kunne oppfylle prioriteringskriteriene? *Hvis ja, begrunn kort.* *Hvis ja, skal eget skjema fylles ut og sendes til Sykehusinnkjøp HF samtidig med at dokumentasjon til metodevurdering sendes til Direktoratet for medisinske produkter.* *Nærmere informasjon og skjema:* Informasjon og opplæring - Sykehusinnkjøp HF	Ja ☐ Nei ☒ Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.
14.3 Andre relevante opplysninger?	Amivantamab subkutan formulering er vurdert non-inferior i forhold til intravnøs amivantamab av EMA basert på PALOMA-3 (SPC punkt 5.1, 5.2). Subkutan formulering har en bivirkningsprofil og administrasjonsmåte som kan ha ressurs- og tidsbesparende effekter sammenlignet med intravnøs formulering. Ny formulering forventes å være førstevalg ved forskrivning av amivantamab. Ref. enhetskostnadsdatabasen vil det være en betydelig reduksjon i administrasjonskostnader relatert til bruk av subkutan formulering (270 NOK vs 3665 NOK per dose), som bør belyses i prosessen i Nye Metoder. Subkutan formulering hver 2.uke har hatt MT siden april 2025, og er relevant ved innføring av ID2021_107 og ID2025_006. Subkutan formulering hver 3. og 4. uke er forventet MT Q1 2026, og er relevant for henholdsvis ID2024_019 (besluttet innført) og ID2025_006 (ved innføring).

Informasjon om Nye metoder finnes på nettsiden nyemetoder.no

Direktoratet for medisinske produkter

Egnethetsvurdering	
ID-nummer	**ID2025_096**
Handelsnavn (virkestoff)	Rybrevant (amivantamab)
Virkningsmekanisme	Amivantamab er et human IgG1-basert EGFR-MET bispesifikt antistoff som hemmer EGFR- og C-MET-signalering, og hindrer dermed tumorvekst og -utvikling.
Regulatorisk status	Anmodningen gjelder en ny administrasjonsform (subkutan) for et kjent virkestoff. Virkestoffet har allerede markedsføringstillatelse for flere indikasjoner med intravenøs administrering, samt for subkutan administrering med dosering hver andre uke (dato for markedsføringstillatelse 04.04.25)[1]. Subkutan behandling hver tredje og fjerde uke er til vurdering hos det europeiske legemiddelbyrået (EMA). Anmoder angir at forventet tidspunkt for opinion i EMA er første kvartal (Q1) av 2026.
Aktuell indikasjon	Subkutan formulering til bruk ved indikasjoner der det er innført bruk av amivantamab intravenøs formulering. Per nå gjelder dette kun en innført indikasjon med behandlingsfrekvens hver 3. uke (ID2024_019).
Dosering	Subkutan injeksjon, dosering: - 1600 mg (< 80kg) eller 2240 mg (≥ 80kg) hver 2.uke. - 2400 mg (< 80kg) eller 3360 (≥ 80kg) hver 3.uke* - 3520mg (< 80kg) eller 4640mg (≥ 80kg) hver 4.uke. Administrasjonstid er ≤ 5 minutter. Behandlingslengde forventes å være lik som for infusjon. *Dosering er relevant for indikasjon innført med ID-nummer ID2024_19.
Forslag	**Anmodning om vurdering**
Innsendt av	Johnson & Johnson Innovative Medicine
Bakgrunn	Amivantamab er i dag godkjent for fire indikasjoner, basert på pivotale studier som benyttet intravenøs administrering: - Som monoterapi til behandling av voksne pasienter med fremskreden NSCLC med aktiverende EGFR Exon 20-innsettingsmutasjoner, etter at platinabasert behandling har mislyktes (ID2021_107, ikke innført). - I kombinasjon med lazertinib til førstelinjebehandling av voksne pasienter med fremskreden ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med EGFR Exon 19-delesjoner eller Exon 21L858R substitusjonsmutasjoner (ID2025_006, metodevurdering pågår).

[1] https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/rybrevant-epar-product-information_no.pdf

	- I kombinasjon med karboplatin og pemetreksed til førstelinjebehandling av voksne pasienter med fremskreden NSCLC med aktiverende EGFR Exon 20-innsettingsmutasjoner (ID2024_019, innført). - I kombinasjon med karboplatin og pemetreksed til behandling av voksne pasienter med fremskreden NSCLC med EGFR Exon 19-delesjoner eller Exon 21-L858R substitusjonsmutasjoner etter at tidligere behandling, inkludert en EGFR-tyrosinkinasehemmer (TKI), har mislyktes (ikke anmodet i Nye metoder). I april 2025 ble en ny subkutan formulering godkjent med høyere dose og administrering annenhver uke. Godkjenningen ble basert på oppnåelse av non-inferior (ikke-underlegen) farmakokinetisk eksponering i forhold til intravenøs amivantamab i non-inferioritetsstudien PALOMA-3, og dekker alle nåværende og fremtidige indikasjoner for intravenøs amivantamab med dosering hver andre uke, inkludert monoterapi (ID2021_107) og kombinasjon med lazertinib (ID2025_006). To alternative subkutane doseringsregimer er til vurdering hos EMA. Disse har en høyere styrke (se over), men gis med lavere doseringsfrekvens (hver tredje eller fjerde uke etter opptrappingsfase). Prosessen med markedsføringstillatelse for disse doseringsregimene ventes avsluttet i første kvartal 2026. Anmoder ønsker en vurdering av innføring av subkutan administrering for indikasjoner der intravenøs behandling allerede er innført. Per nå gjelder dette kun indikasjonen ID2024_019 (første linje behandling av EGFR exon 20+ NSCLC, administrering hver tredje uke), på sikt eventuelt også indikasjonen ID2025_006 (i kombinasjon med lazertinib) dersom den blir innført.
Vurdering fra Direktoratet for medisinske produkter	Ny subkutan doseringsstyrke og -frekvens (hver tredje eller fjerde uke) vil baseres på dokumentert oppnåelse av non-inferioritet. Det vil derfor ikke foreligge nye data om effekt og sikkerhet. Subkutan administrering er assosiert med færre infusjonsrelaterte bivirkninger, enklere håndtering og forventes å bli foretrukket som førstevalg ved forskrivning av amivantamab i norsk klinisk praksis. Eventuelle besparelser knyttet til bivirkningshåndtering vil imidlertid trolig være små i forhold til de totale legemiddelkostnadene. Sammenlignet med intravenøs administrering, antas subkutan behandling sammen med forlenget doseringsintervall å redusere behovet for helsepersonell. Dette kan gi ressurs- og tidsbesparende fordeler, noe som kan føre til lavere kostnader sammenlignet med den intravenøse formuleringen. Bivirkninger, ressursbruk og kostnader knyttet til subkutan administrering (annenhver uke) vurderes i den pågående metodevurderingen av amivantamab i kombinasjon med lazertinib (ID2025_006). Denne metodevurderingen forventes å være ferdigstilt i god tid før kommisjonsvedtaket om den nye subkutane doseringsfrekvensen og kan benyttes som underlag for et prisnotat.

Anbefaling fra Direktoratet for medisinske produkter (knyttet til metodevurdering)	DMP har opplyst saken i egnethetsvurderingen, og mener opplysninger i egnethetsvurderingen og metodevurdering for ID2025_006 sammen med et prisnotat vil være tilstrekkelig som beslutningsstøtte i denne saken.

Versjonslogg*

Dato	Hva
06.01.2026	Egnethetsvurdering ferdigstilt hos DMP

*Egnethetsvurderinger oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no. Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.

NYE METODER

Saksnummer 007-26 Oppsummering fra sekretariatet

Anmodning: ID2025_103 Tislelizumab (Tevimbra) i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi som neoadjuvant behandling, etterfulgt av monoterapi som adjuvant behandling til behandling av voksne med operabel ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med høy risiko for tilbakefall.

Kort om metoden fra anmodningen:

- Den som anmoder om vurdering, er leverandøren som har søkt om markedsføringstillatelse (MT): AstraZeneca.
- Anmodningen gjelder en indikasjonsutvidelse.
- Farmakoterapeutisk gruppe og virkningsmekanisme: PD-L1-hemmer.
- Virkestoffet er tidligere vurdert og innført.
- Kommentar til anbud: Onkologianbudet.
- Tidspunkt for MT i Norge: 21.08.2025.

Kommentar fra sekretariatet

- Leverandøren har registrert legemidlet i ordningen «Forenklet vurdering av PD-(L)1 legemidler».

NYE METODER

Anmodning om vurdering av legemiddel i Nye metoder

Skjema for leverandører

En leverandør som ønsker offentlig finansiering av et legemiddel/legemiddelindikasjon i den norske spesialisthelsetjenesten, skal anmode om vurdering i Nye metoder ved å fylle ut dette skjemaet.

Utfylt anmodningsskjema sendes til Nye metoder: nyemetoder@helse-sorost.no

Leverandøren skal på anmodningstidspunktet både ha et forslag til type helseøkonomisk analyse og en plan for når de leverer dokumentasjonen. Merk at dokumentasjon i henhold til oppdraget fra Bestillerforum for nye metoder må leveres inn senest 12 måneder etter anmodningstidspunktet.

Hele anmodningsskjemaet skal fylles ut. Mer informasjon og veiledning finnes i artikkelen For leverandører (nyemetoder.no)

Merk: Skjemaet vil bli publisert i sin helhet på nyemetoder.no.

Innsender er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet (må krysses av): ☒

Fyll ut dato for innsending av skjema: 01.12.2025

1 Kontaktopplysninger	
1.1 Leverandør (innehaver/søker av markedsføringstillatelse i Norge)	Beone Medicines Ireland Limited
1.2 Navn kontaktperson	Sara Nyman
1.3 Stilling kontaktperson	Senior Manager, Market Access & Tenders, Nordics
1.4 Telefon	+46 722429973
1.5 E-post	Sara.nyman@beonemed.com
Ekstern representasjon - vedlegg fullmakt	
1.6 Navn/virksomhet	Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.
1.7 Telefon og e-post	Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.

2 Legemiddelinformasjon og indikasjon	
2.1 Hva gjelder anmodningen? *Kryss av for hva anmodningen gjelder*	Et nytt virkestoff ☐ En indikasjonsutvidelse / ny indikasjon ☒ En ny styrke eller formulering ☐
2.2 Hvilken indikasjon gjelder anmodningen?	Ikke-småcellet lungekreft (NSCLC): Tevimbra, i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi som neoadjuvant behandling, etterfulgt av monoterapi som adjuvant behandling, er indisert til behandling av voksne

Indikasjonen skal oppgis på norsk. Hvis prosess for godkjenning pågår, oppgi også indikasjon på engelsk. *Merk: Leverandør skal anmode om vurdering av hele indikasjonen som de har fått godkjent eller søker om godkjenning for. Dersom leverandør foreslår en avgrensning til undergrupper, må dette begrunnes og leverandør må levere dokumentasjonen som trengs for å foreta en vurdering av undergruppen i tillegg til dokumentasjonen for hele indikasjonen.*	pasienter med operabel NSCLC med høy risiko for tilbakefall
2.3 Handelsnavn	Tevimbra
2.4 Generisk navn/virkestoff	tislelizumab
2.5 ATC-kode	L01FF09
2.6 Administrasjonsform og styrke *Oppgi også forventet dosering og behandlingslengde* *Skriv kort*	Tevimbra-kombinasjonsbehandling: Den anbefalte dosen av Tevimbra er enten 200 mg én gang hver 3. uke eller 400 mg én gang hver 6. uke administrert med intravenøs infusjon i kombinasjon med kjemoterapi. Tevimbra-monoterapi: Anbefalt dose av Tevimbra er enten 200 mg administrert én gang hver 3. uke eller 400 mg én gang hver 6. uke som en intravenøs infusjon. For operabel NSCLC er den anbefalte dosen av Tevimbra i den adjuvante behandlingsfasen 400 mg administrert via intravenøs infusjon hver 6. uke.
2.7 Farmakoterapeutisk gruppe og virkningsmekanisme. *Skriv kort*	Tislelizumab bindes til PD-1-reseptoren og blokkerer kompetitivt binding til både PD-L1 og PD-L2, hemmer PD-1-mediert negativ signalering og forsterker den funksjonelle aktiviteten i T-celler i in vitro cellebaserte analyser.

3 Historikk – virkestoff og indikasjon

3.1 Har Nye metoder behandlet metoder med det aktuelle virkestoffet tidligere? *Hvis ja, oppgi ID-nummer til metoden/metodene i Nye metoder*	Ja ☒ Nei ☐ ID-nummer: ID2022_126, ID2022_127, ID2022_151, ID2022_152, ID2024_81, ID2024_86, ID2025_060 og ID2025_097

3.2 Er du kjent med om andre legemidler/virkestoff er vurdert i Nye metoder til samme indikasjon? *Hvis ja, oppgi ID-nummer til metoden/metodene i Nye metoder*	Ja ☒ Nei ☐ ID-nummer: ID2023_091, ID2024_059, ID2025_030
3.3 Er du kjent med om det er gjennomført en metodevurdering i et annet land som kan være relevant i norsk sammenheng? *Hvis ja, oppgi referanse*	Ja ☐ Nei ☒ Referanse: Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.

4 Status for markedsføringstillatelse (MT) og markedsføring

4.1 Har legemiddelet MT i Norge for en eller flere indikasjoner? *Hvis ja - skriv inn dato for norsk MT for den første indikasjonen*	Ja ☒ Nei ☐ Dato for MT for første indikasjon: 15.09.2023
4.2 Markedsføres legemiddelet i Norge?	Ja ☒ Nei ☐
4.3 Har legemiddelet MT i Norge for anmodet indikasjon? *For alle metoder: Fyll ut prosedyrenummer i EMA (det europeiske legemiddelbyrået)* *Hvis metoden ikke har MT i Norge, fyll ut forventet tidspunkt (måned/år) for CHMP opinion i EMA.* *Hvis metoden har MT i Norge, fyll ut dato for MT*	MT i Norge: Ja ☒ Nei ☐ Prosedyrenummer i EMA: EMEA/H/C/005919/II/0018
	Hvis metoden ikke har MT: Forventet tidspunkt for CHMP opinion i EMA (måned/år): Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst. Forventet tidspunkt for markedsføringstillatelse (MT) for den aktuelle indikasjonen i Norge (måned/år): Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.
	Hvis metoden har MT: Dato for MT i Norge for den aktuelle indikasjonen: 21.08.2025
4.4 Har legemiddelet en betinget markedsføringstillatelse for anmodet indikasjon?	Ja ☐ Nei ☒ Beskrivelse: Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.

Hvis ja, fyll ut en beskrivelse av hva som skal leveres til EMA og når.	
4.5 Har anmodet indikasjon vært i «accelerated assessment» hos EMA?	Ja ☐ Nei ☒
4.6 Har legemiddelet «orphan drug designation» i EMA? *Hvis ja, fyll ut dato*	Ja ☐ Nei ☒ Dato for «orphan drug designation»: Klikk eller trykk for å skrive inn en dato.

5 Ordning for forenklet vurdering av PD-(L)1-legemidler

5.1 Er legemiddelet registrert i Nye metoders ordning «Forenklet vurdering av PD-(L)1-legemidler"?	Ja ☒ Nei ☐

6 Sammenlignbarhet og anbud

6.1 Finnes det andre legemidler med lignende virkningsmekanisme og /eller tilsvarende effekt til den aktuelle indikasjonen?	Ja ☒ Nei ☐ Kommentar: Se punkt 3.2
6.2 Vurderer leverandør at legemiddelet i anmodningen er sammenlignbart med et eller flere andre legemidler som Nye metoder har besluttet å innføre til den samme indikasjonen? *Hvis ja, hvilke(t)? Oppgi ID-nummer på metoden/metodene i Nye metoder*	Ja ☐ Nei ☐ Legemiddel og ID-nummer: Går inn i ordningen «Forenklet vurdering av PD-(L)1 legemidler»
6.3 Er det eksisterende anbud på terapiområdet som kan være aktuelt for legemiddelet?	Ja ☒ Nei ☐ Kommentar: Onkologi 2507, Onkologi 2607

7 Nordisk samarbeid JNHB (Joint Nordic HTA-bodies)

7.1 Er anmodet indikasjon aktuell for utredning i det nordiske HTA-samarbeidet JNHB? *Hvis nei, begrunn kort*	Ja ☐ Nei ☒ Begrunnelse: Ikke relevant. Går inn i ordningen «Forenklet vurdering av PD-(L)1 legemidler»

8 Europeisk samarbeid om vurdering av relativ effekt og sikkerhet (HTAR)	
8.1 Er anmodet legemiddel/indikasjon omfattet av regelverket for utredning av relativ effekt og sikkerhet i europeisk prosess (HTAR)? *Hvis ja, fyll ut dato for søknad om MT til EMA*	Ja ☐ Nei ☒ Dato for søknad til EMA: Klikk eller trykk for å skrive inn en dato.

9 Helseøkonomisk dokumentasjon og forslag til helseøkonomisk analyse	
9.1 Hvilken type helseøkonomisk analyse foreslår leverandøren? *F.eks. kostnad-per-QALY analyse eller kostnadsminimeringsanalyse.* *Begrunn forslaget*	Ikke relevant. Går inn i ordningen «Forenklet vurdering av PD-(L)1 legemidler»
9.2 Pasientpopulasjonen som den helseøkonomiske analysen baseres på, herunder eventuelle undergrupper.	Ikke relevant. Går inn i ordningen «Forenklet vurdering av PD-(L)1 legemidler»
9.3 Hvilken dokumentasjon skal ligge til grunn? (H2H studie, ITC, konstruert komparatorarm etc.) *Angi det som er relevant med tanke på hvilken type analyse som foreslås.*	Ikke relevant. Går inn i ordningen «Forenklet vurdering av PD-(L)1 legemidler»
9.4 Forventet legemiddelbudsjett i det året med størst budsjettvirkning i de første fem år.	Ikke relevant. Går inn i ordningen «Forenklet vurdering av PD-(L)1 legemidler»
9.5 Forventet tidspunkt (måned og år) for levering av dokumentasjon til Direktoratet for medisinske produkter og/eller Sykehusinnkjøp HF.	Ikke relevant. Går inn i ordningen «Forenklet vurdering av PD-(L)1 legemidler»

Tidspunkt må oppgis	

10 Sykdommen og eksisterende behandling

10.1 Sykdomsbeskrivelse for aktuell indikasjon *Kort beskrivelse av sykdommens patofysiologi og klinisk presentasjon / symptombilde, eventuelt inkl. referanser*	Lungekreft er den nest hyppigste kreftform hos både menn (etter prostatakreft) og kvinner (etter brystkreft), og samlet sett den kreftformen som tar flest liv i Norge. I 2012 ble det i Norge tapt like mange leveår til lungekreft som til brystkreft, prostatakreft og tykktarmkreft sammenlagt. Utredning fram til avklart diagnose og beslutning om behandlingsvalg tar ofte lang tid ved lungekreft, og sykdommen gir i tidlig fase lite symptomer. Det store flertall er røykere eller eksrøykere og mange av symptomene på lungekreft er ikke vesensforskjellig fra normale røykerelaterte plager. Det er like fullt viktig at utredningstid og tid til start av behandling er så kort som mulig. Ref. Helsedirektoratet https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/lungekreft-mesoteliom-og-thymom-handlingsprogram/innledning Pustevansker, hoste, kortpustethet, blod i spyttet, gjentagende luftvejsinfeksjoner, smerter i brystet eller mellom skulderbladende, heshet og pipelyder kan være symptom på lungekreft. Ref. Helsenorge https://www.helsenorge.no/sykdom/kreft/lungekreft/
10.2 Fagområde *Angi hvilket fagområde som best beskriver metoden*	Velg fagområde fra menyen: Kreftsykdommer
10.3 Kreftområde *Hvis metoden gjelder fagområdet Kreftsykdommer, angi hvilket kreftområde som er aktuelt*	Velg kreftområde fra menyen: Lungekreft
10.4 Dagens behandling *Nåværende standardbehandling i Norge, inkl. referanse*	**Anbefaling – neoadjuvant/perioperativ kjemoimmunterapi** • Operable pasienter i stadium II og III kan vurderes for neoadjuvant, eventuelt perioperativ kjemoimmunterapi:

	• Svulster med PD-L1-uttrykk ≥ 1 %, og er EGFR- og ALK-negative, vurderes for kun neoadjuvant behandling: Det gis 3 kurer nivolumab og platinumdublett med 3 ukers mellomrom. • Svulster med PD-L1-uttrykk <1 %, og er EGFR- og ALK-negative, kan vurderes for perioperativ behandling: Det gis pembrolizumab 2 kurer 400 mg eller 4 kurer 200 mg og platinumdublett med 3 ukers mellomrom preoperativt, og inntil 39 uker pembrolizumab hver 3. eller hver 6. uke postoperativt. • Perioperativ behandling med durvalumab kan være et alternativ uavhengig av PD-L1-status, mens perioperativ behandling med nivolumab kan være et alternativ ved PD-L1-positiv sykdom. • Det skal tas ny CT 2-3 uker etter siste preoperative kur, og pasienten vurderes på nytt regionalt MDT-møte. • Operasjon bør gjøres innen 6 uker etter siste preoperative infusjon. Ref. Helsedirektoratet https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/lungekreft-mesoteliom-og-thymom-handlingsprogram/kurativ-behandling-av-ikke-smacellet-lungekreft/kombinert-onkologisk-behandling#neoadjuvantperioperativ-kjemoimmunterapi
10.5 Prognose *Beskriv prognosen med nåværende behandlingstilbud, inkl. referanse*	Mens opererte pasienter i stadium I kan regne med en femårig overlevelse på hele 89,3 % vil stadium I gruppen som helhet (både operert og ikke opererte) kunne regne med en femårig overlevelse på «bare» 70,5 %. Det samme kan ses for stadium II med henholdvis 72,1 % mot 51,7 %. For stadium III virker kanskje effekten av operasjon å være aller størst, 49,8 % versus 25,9 % Ref. Nasjonal kvalitetsregister for lungekreft: Årsrapport 2024 https://www.fhi.no/contentassets/b19a8ea7ddb74efc92ad44cf16d74c5d/arsrapport-2024-nasjonalt-kvalitetsregister-for-lungekreft.pdf

10.6 Det nye legemiddelets innplassering i behandlingsalgoritmen	Kurativ behandling av ikke-småcellet lungekreft (Neo-)adjuvant medikamentell behandling Neoadjuvant/perioperativ kjemoimmunterapi
10.7 Pasientgrunnlag *Beskrivelse, insidens og prevalens av pasienter omfattet av aktuell indikasjon* i Norge, inkl. referanse.* *Antall norske pasienter antatt aktuelle for behandling med legemiddelet til denne indikasjonen.* ** Hele pasientgruppen som omfattes av aktuell indikasjon skal beskrives*	Årsrapport 2024 fra nasjonalt kvalitetsregister for lungekreft Tabell 2.2: Fordeling av cTNM-stadium, 2024 cTNM IIA+IIB: 247 cTNM IIIA+IIIB+IIIC: 563 Tabell 2.3: pTNM-stadium for opererte lungekreftpasienter, 2024 pTNM IIA+IIB: 120 pTNM IIIA+IIIB+IIIC: 78 De ikke-småcellete karsinomene utgjør omtrent 80–85 % av all lungekreft Ref. https://www.fhi.no/contentassets/b19a8ea7ddb74efc92ad44cf16d74c5d/arsrapport-2024-nasjonalt-kvalitetsregister-for-lungekreft.pdf

11 Studiekarakteristika for relevante kliniske studier

	Studie 1	Studie 2	Studie 3
11.1 Studie-ID *Studienavn, NCT-nummer, hyperlenke*	RATIONALE-315 NCT04379635 **Comparing the Efficacy and Safety of a New Additional Treatment With Tislelizumab in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)** https://clinicaltrials.gov/study/NCT04379635	Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.	Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.
11.2 Studietype og -design	RATIONALE-315 is a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study to Compare the Efficacy and Safety of	Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.	Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.

	Neoadjuvant Treatment With Tislelizumab (BGB-A317, Anti-PD-1 Antibody) or Placebo Plus Platinum-Based Doublet Chemotherapy Followed By Adjuvant Tislelizumab or Placebo in Resectable Stage II or IIIA Non-Small Cell Lung Cancer. Patients (aged ≥18 years) with untreated stage II–IIIA squamous or non-squamous NSCLC were randomly assigned (1:1)		
11.3 Formål	The primary objective of this study is to evaluate and compare major pathological response(MPR) rate and event-free survival (EFS) in participants receiving tislelizumab plus platinum-based doublet chemotherapy as the new additional treatment followed by tislelizumab as adjuvant treatment versus participants receiving placebo plus platinum-based doublet chemotherapy as neoadjuvant treatment followed by placebo as adjuvant treatment.	Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.	Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.
11.4 Populasjon	Key Inclusion Criteria:	Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.	Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.

Viktige inklusjons- og eksklusjonskriterier	1. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status of 0 or 1 2. Histologically confirmed Stage II or IIIA NSCLC 3. Measurable disease as assessed per RECIST v1.1 4. Confirm eligibility for an R0 resection with curative intent Key Exclusion Criteria: 1. Any prior therapy for current lung cancer, including chemotherapy, or radiotherapy 2. Known Epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation or Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) gene translocation 3. Any condition requiring systemic treatment with either corticosteroids (> 10 mg daily prednisone or equivalent) or other immunosuppressive medications within 14 days before randomization		

	4. Active autoimmune diseases or history of autoimmune diseases that may relapse 5. History of interstitial lung disease, non-infectious pneumonitis or uncontrolled diseases including pulmonary fibrosis, acute lung diseases, etc.		
11.5 Intervensjon (n) *Dosering, doseringsintervall, behandlingsvarighet*	Neoadjuvant chemotherapy + Neoadjuvant/Adjuvant Tislelizumab Tislelizumab + cisplatin/carboplatin + paclitaxel or Pemetrexed Disodium Neoadjuvant tislelizumab 200 mg or placebo intravenously every 3 weeks, plus platinum-based doublet chemotherapy followed by surgery and adjuvant tislelizumab 400 mg or placebo every 6 weeks up to 8 cycles	Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.	Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.
11.6 Komparator (n)	Neoadjuvant chemotherapy + Neoadjuvant/Adjuvant Placebo	Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.	Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.

Dosering, doseringsintervall, behandlingsvarighet	Placebo + cisplatin/carboplatin + paclitaxel or Pemetrexed Disodium Se punkt 11.5		
11.7 Endepunkter *Primære, sekundære og eksplorative endepunkter, herunder definisjon, målemetode og ev. tidspunkt for måling*	Primary endpoints: Major pathological response (MPR) by BIPR, blinded independent pathology review in Intent-to-Treat (ITT) analysis set. Up to 3 months following completion of neoadjuvant treatment Event-free survival (EFS) in ITT analysis set as Assessed by the Blinded Independent Central Review (BICR). Up to 5 years Secondary endpoints: (all up to 5 years) Overall survival (OS) in the ITT set. Pathological complete response (pCR) rate. Objective Response Rate (ORR). Disease-Free Survival (DFS) in ITT analysis set.	Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.	Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.

	Event-free survival (EFS) Assessed by the Investigator. Number of participants experiencing treatment-emergent adverse events (TEAEs). Efficacy and Safety as Assessed by Health-related quality of life (HRQoL) Questionnaire. Exploratory Endpoint: Surgical outcomes		
11.8 Relevante subgruppeanalyser *Beskrivelse av ev. subgruppeanalyser*	Stratification: Histology (sq vs nsq) Disease stage (II vs IIIA) PD-L1 expression (≥1% vs <1%/not evaluable/indeterminate)	Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.	Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.
11.9 Oppfølgingstid *Hvis pågående studie, angi oppfølgingstid for data som forventes å være tilgjengelige for*	Study Start (Actual) 2020-05-29 Primary Completion (Actual) 2023-08-21	Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.	Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.

vurderingen hos Direktoratet for medisinske produkter samt den forventede/planlagte samlede oppfølgingstid for studien	Study Completion (Estimated) 2027-03-31		
11.10 Tidsperspektiv resultater *Pågående eller avsluttet studie? Tilgjengelige og fremtidige datakutt*	As of Aug 21, 2023 (data cutoff for the interim analysis of event-free survival), median duration of follow-up was 22·0 months (IQR 15·5–28·0).	Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.	Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.
11.11 Publikasjoner *Tittel, forfatter, tidsskrift og årstall. Ev. forventet tidspunkt for publikasjon*	Perioperative tislelizumab plus neoadjuvant chemotherapy for patients with resectable non-small-cell lung cancer (RATIONALE-315): an interim analysis of a randomised clinical trial. Yue D. et al. Lancet, Vol13, Feb 2025, 119-29 Perioperative Tislelizumab for Resectable Non-small Cell Lung Cancer: Final Analysis of RATIONALE-315 Yue D. et al. Journal of Thoracic Onc, 2025 Vol20(10)	Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.	Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.

12 Igangsatte og planlagte studier	
12.1 Er det pågående eller planlagte studier for legemiddelet innenfor samme indikasjon som kan gi ytterligere informasjon i fremtiden? *Hvis ja, oppgi forventet tidspunkt*	Ja ☐ Nei ☒ Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.
12.2 Er det pågående eller planlagte studier for legemiddelet for andre indikasjoner?	Ja ☒ Nei ☐ Flere studier for andre indikasjoner er pågående eller plannlagt

13 Diagnostikk	
13.1 Vil bruk av legemiddelet til anmodet indikasjon kreve diagnostisk test for analyse av biomarkør? *Hvis ja, fyll ut de neste spørsmålene*	Ja ☐ Nei ☒
13.2 Er testen etablert i klinisk praksis? *Hvis ja, testes pasientene rutinemessig i dag?*	Ja ☐ Nei ☐ Hvis ja, testes pasientene rutinemessig i dag? Ja ☐ Nei ☐
13.3 Hvis det er behov for en test som ikke er etablert i klinisk praksis, beskriv behovet inkludert antatte kostnader/ressursbruk	Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.

14 Andre relevante opplysninger	
14.1 Har dere vært i kontakt med fagpersoner (for eksempel klinikere) ved norske helseforetak om dette legemiddelet/indikasjonen? *Hvis ja, hvem har dere vært i kontakt med og hva har de bidratt med?* *(Relevant informasjon i forbindelse med rekruttering av fageksperter i Nye metoder)*	Ja ☐ Nei ☒ Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.

14.2 Anser leverandør at det kan være spesielle forhold ved dette legemiddelet som gjør at en innkjøpsavtale ikke kan basere seg på flat rabatt for at legemiddelet skal kunne oppfylle prioriteringskriteriene? *Hvis ja, begrunn kort.* *Hvis ja, skal eget skjema fylles ut og sendes til Sykehusinnkjøp HF samtidig med at dokumentasjon til metodevurdering sendes til Direktoratet for medisinske produkter.* *Nærmere informasjon og skjema:* Informasjon og opplæring - Sykehusinnkjøp HF	Ja ☐ Nei ☒ Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.
14.3 Andre relevante opplysninger?	Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.

Informasjon om Nye metoder finnes på nettsiden nyemetoder.no

NYE METODER

Saksnummer 008-26 Oppsummering fra sekretariatet

Forslag: ID2025_081 Enkorafenib (Braftovi) i kombinasjon med cetuksimab og kjemoterapi (FOLFOX) til 1.linje palliativ behandling av pasienter med BRAF V600E mutert MSS metastatisk inoperabel kolorektal kreft.

Kommentar fra sekretariatet for Nye metoder:

- Forslaget gjelder en metode hvor det ved innsendingstidspunkt ikke forelå søknad til EMA om metoden. Informasjon i egnethetsvurderingen sier at metoden nå er søkt om til EMA.
- Leverandør kan ikke svare på om eller når det evt. kan være aktuelt å anmode om vurdering i Nye metoder (januar 2026).

Kort om metoden fra forslaget:

- Forslag fra kliniker på vegne av kolorektalgruppen i NGICG (som oppdaterer nasjonalt handlingsprogrammet CRC og som representerer alle helseregionene i Norge).
- Ønsker metoden etablert som standard 1.linje palliativ behandling.
- Dagens standard:
    - 1. linje: FOLFOX/FOLFIRI ± bevacizumab.
    - 2. linje: Enkorafenib (BRAF-hemmer) + cetuximab (EGFR-hemmer).
- BREAKWATER-studien viser at kombinasjonen enkorafenib, cetuximab og kjemoterapi gir betydelig bedre overlevelse og respons enn dagens standardbehandling for pasienter med BRAFV600E-mutert metastatisk kolorektal kreft. Bivirkningene er sammenlignbare i gruppene. På bakgrunn av dette anbefales kombinasjonen som ny standard førstelinjebehandling for pasienter i god allmenntilstand.
- Basert på resultater fra BREAKWATER-studien er median total overlevelse 15 mnd. med dagens standard behandling. Denne øker til 30 mnd. med EC+FOLFOX.
- Metoden anslås å være aktuell for ca. 150 pasienter.
- Forslagstiller skriver at med denne behandlingen som er foreslått kombineres nåværende 1. og 2. linje behandling i 1. linje. Eventuelt økte kostnader vil være fordi pasientene behandles lenger grunnet høyere respons rate og mer langvarig respons.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF:

- Sykehusinnkjøp HF har gitt tilbakemelding om at metoden ikke er egnet for tidlig faglig vurdering.

Egnethetsvurdering fra Direktoratet for medisinske produkter (vedlagt):

- Regulatorisk status:
    - Forslaget gjelder bruk utenfor godkjent indikasjon. Den aktuelle bruken er søkt som indikasjonsutvidelse (prosedyrestart 01.11.2025) og er til vurdering hos det Europeiske legemiddelbyrået (EMA). Metoden har MT i USA.
    - Alle legemidlene har imidlertid markedsføringstillatelse (MT) i Europa for flere indikasjoner.
    - Relevant for denne egnethetsvurderingen er at enkorafenib har MT for bruk i kombinasjon med cetuximab til behandling av voksne pasienter med metastaserende kolorektal kreft med BRAF V600E-mutasjon som tidligere har fått systemisk behandling.
    - FOLFOX-regimet har MT for bruk til metastaserende kolorektalkreft.

- Omtrent 10–20 % av pasienter med metastatisk kolorektal kreft har BRAF V600E-mutasjon, som er forbundet med dårligere prognose og kort forventet levetid. I en metodevurdering fra 2019 estimerte DMP et prognosetap på rundt 15,6 QALY for denne pasientgruppen under datidens standardbehandling (kjemoterapi i kombinasjon med bevacizumab).
- Det foreligger nasjonale behandlingsretningslinjer for behandling av kreft i tykktarm og endetarm. De fleste pasienter får førstelinjebehandling basert på etablerte kombinasjoner av cellegift, og for BRAF-muterte svulster kan enkelte tillegg vurderes. I andre behandlingslinje anbefales kombinasjonsbehandling med BRAF-hemmer enkorafenib og EGFR-hemmer cetuximab (EC) ved BRAF-mutert svulst. Metoden ble besluttet innført i 2021, basert på en metodevurdering med helseøkonomisk analyse.
- Vurdering fra DMP:
    - DMP har gjort et forenklet litteratursøk for å få et inntrykk av dokumentasjonsomfanget for metoden, se egnethetsvurdering for detaljer.
    - DMP mener at BREAKWATER studien kan være relevant for å informere om forventet nytte av den foreslåtte behandlingen sammenlignet med dagens behandling
- Anbefaling fra DMP:
    - DMP har opplyst saken i egnethetsvurderingen. Det pågår en vurdering av markedsføringstillatelse for metoden i EMA, og DMP mener det er hensiktsmessig om leverandør selv anmoder om en vurdering i Nye metoder.

Innspill – innspillene er vedlagt

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:

- Helse Midt-Norge RHF: Ingen innspill.
- Helse Nord RHF: Ingen innspill.
- Helse Sør-Øst RHF: Ingen innspill.
- Helse Vest RHF: 1 innspill.

Innspill fra fagmedisinsk forening (FMF):

- Ingen innspill.

Innspill fra Helsedirektoratet:
Divisjon spesialisthelsetjenester og internasjonalt samarbeid: Handlingsprogrammet for kolorektalkreft kan bli påvirket.

Divisjon helseøkonomi og personell: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene 01.05.2018.

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 forslagsstiller kjent med dokumentet Veiledende kriterier for håndtering av medisinsk utstyr i Nye metoder (link) (kryss av): ☐

Opplysninger om forslagsstiller

Navn/kontaktperson	Herish Garresori
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Avdeling for blod og kreftsykdommer, SUS
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	herish.garresori@sus.no / 90518406
Dato for innsending av forslag	26.09.2025

Opplysninger om metoden som foreslås

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*
   *Denne kan endres under den videre behandlingen i systemet for Nye metoder:

   Innføring av kombinasjon av enkorafenib, cetuximab og kjemoterapi (FOLFOX) i 1.linjes palliativ behandling til pasienter med BRAF V600E mutert MSS metastatisk inoperabel kolorektal kreft.

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

   Vi ønsker at kombinasjon av enkorafenib og cetuximab sammen med kjemoterapi (FOLFOX) blir etablert som standard 1.linjes palliativ behandling til pasienter med BRAF V600E mutert MSS metastatisk eller inoperabel kolorektal kreft.

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

Dagens anbefalte 1. linje behandling for pasienter med $BRAF^{V600}$ mutert metastatiskkolorektal kreft (mCRC) er FOLFOX/FOLFIRI +/-bevacizumab. Standard 2.linje behandling er kombinasjon av BRAF-hemmeren enkorafenib og EGFR-hemmeren cetuximab (Kopetz et al., 2019).

BREAKWATER studien (Elez et al, NEJM mai 2025) randomiserte 637 pasienter med $BRAF^{V600E}$ mutert MSS mCRC i første linje til tre grupper: enkorafenib+cetuximab (EC) versus EC+mFOLFOX6 versus standard behandling (mFOLFOX/CAPOX/FOLFOXIRI+/- bevacizumab).

Studien viser signifikant bedre progresjonsfri overlevelse i EC+mFOLFOX6 armen sammenlignet med standard behandling (median 12.8 vs. 7.1 mdHR 0.53; 95% CI, 0.41-0.68; P<0.001).

Det var også bedre OS i EC+mFOLFOX6 (median 30.3 vs. 15.1 md.; HR, 0.49; 95% CI, 0.38-0.63; P<0.001). Responsraten var høyere ved EC+mFOLFOX6 sammenlignet med standard behandling (65.7% vs. 37.4%). EC+mFOLFOX6 ga også bedre PFS (12.8 mnd vs 6.8 mnd) og OS (30.3 mnd vs 19.5 mnd) enn EC alene.

Det var sammenlignbare bivirkninger i gruppene (alvorlige hendelse 46.1% i EC+mFOLFOX6 armen sammenlignet med 38.9% i standard armen). Bivirkningsprofilene var i tråd med det som allerede er kjent for hvert enkelt medikament.

Basert på overstående resultater anbefales kombinasjon av enkorafenib, cetuximab og kjemoterapi som standard 1.linjes behandling til pasienter med $BRAF^{V600E}$ mutert MSS mCRC og som er i god allmenntilstand (PS0-1).

Den totale kostanden av behandlingen blir sannsynligvis ikke høyere ved å kombinere to linjer behandling som allerede er godkjent i to påfølgende linjer.

Behandlingen er foreløpig ikke godkjent i Norge. Derfor søkes dette på vegne av kolorektalgruppen i NGICG (som oppdaterer nasjonalt handlingsprogrammet CRC og som representerer alle helseregionene i Norge) slik at behandlingen kan tas i bruk så raskt som mulig.

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.*

Innføring av kombinasjon av enkorafenib, cetuximab og kjemoterapi (FOLFOX) i 1.linjes palliativ behandling til pasienter med BRAF V600E mutert MSS metastatisk eller inoperabel kolorektal kreft.

*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?)

Dagens anbefalte 1. linje behandling for pasienter med $BRAF^{V600}$ mutert metastatisk kolorektal kreft (mCRC) er FOLFOX eller FOLFIRI +/-bevacizumab. Standard 2.linje behandling er kombinasjon av BRAF-hemmeren enkorafenib (EC) og EGFR-hemmeren cetuximab. Metoden som foreslås er å kombinere EC+FOLFOX i første linje.

6. Forslaget gjelder:

	Ja	Nei
En metode som er aktuell for spesialisthelsetjenesten	☒	☐
En 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	☒	☐
Revurdering/utfasing av en metode som er tatt i bruk i klinisk praksis	☐	☒

Eventuelle kommentarer til bruken av metoden:

Ingen kommentarer utover det som står i søknaden.

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

Legemiddel	☒
Medisinsk utstyr som er CE-merket*	☐

*Angi klassifisering og bruksområde:

Antineoplastisk middel i form av BRAF-hemmeren enkorafenib og antineoplastiske midldel EGFR-hemmeren cetuximab i kombinasjon med kjemoterapi.

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:

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

Ja	Nei
☒	☐

Angi eventuelt hvilke og kommenter eventuelt behov for endringer:

Nasjonale retningslinjer for tykk- og endetarmskreft, oppdatering som sendes til Helsedirektoratet september 25.

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?)

Onkologi. Pasienter med mikrosatelitt stabil $BRAF^{V600}$ mutert metastatisk eller inoperabel tykk- og endetarmskreft

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

Basert på resultater fra BREAKWATER-studien er median total overlevelse 15 mnd med dagens standard behandling. Denne øker til 30 mnd med EC+FOLFOX.

Forventet effekt

Studien viste signifikant bedre PFS i EC+mFOLFOX6 armen sammenlignet med standard behandling (12.8 vs. 7.1 md; hazard ratio for progresjon eller død, 0.53; 95% konfidens intervall [CI], 0.41 to 0.68; P<0.001). Det var også bedre OS i EC+mFOLFOX6 (median, 30.3 vs. 15.1 md.; hazard ratio for død, 0.49; 95% CI, 0.38 to 0.63; P<0.001). Det var sammenlignbare bivirkninger i gruppene (alvorlige hendelse 46.1% i EC+mFOLFOX6 armen sammenlignet med 38.9% i standard armen).

Sikkerhet og bivirkninger

Håndterbare bivirkninger. I tillegg er behandlingen allerede etablert i 2.linje.

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Ca 150 pasienter

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Her gir man ingen andre medikamenter enn det som allerede er godkjent, men man kombinerer nåværende 1. og 2. linje behandling i 1. linje. Eventuelt økte kostnader vil være fordi pasientene behandles lenger grunnet høyere respons rate og mer langvarig respons.

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

Encorafenib, Cetuximab, and mFOLFOX6 in BRAF-Mutated Colorectal Cancer | New England Journal of Medicine

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

Encorafenib: Pierre Fabre Pharma Norden AB Cetuximab: Merck AS

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

Begge medikamenter og kjemoterpai har markedsføringstillatelse i Norge fra før.

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

Metoden søkes på vegne av faggruppen av onkologer bestående av Magnar Johansen UNN, Eva Hofsli St Olav Hospital, Jørgen Smeby OUS, Åse Dahle Smith Ahus, Marianne Guren OUS, Halfdan Sørbye og Kristine Aasebø HUS fra alle helseregionene i Norge som oppdaterer nasjonalt handlingsprogrammet for kolorektal kreft i Norge.

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.)

Undertegnede og noen i NGICG CRC gruppen har tidligere mottatt honorar fra industrien (Ipsen, Amgen, Pfizer, BMS, AstraZeneca, Pierre Fabre, Daiichi Sankyo)) for undervisning og faglig rådgivning.

Direktoratet for medisinske produkter

Egnethetsvurdering	
ID-nummer	**ID2025_081**
Handelsnavn (virkestoff)	Braftovi (enkorafenib) og Erbitux (cetuximab) i kombinasjon med kjemoterapi (FOLFOX).
Virkningsmekanisme	Enkorafenib er en RAF-kinasehemmer som undertrykker RAF/MEK/ERK-kaskaden i tumorceller med muterte former av BRAF-kinaser. Enkorafenib hemmer spesielt cellevekst in vitro og in vivo i BRAF V600E-mutasjonspositiv kolorektal kreft. Cetuksimab er et monoklonalt antistoff, spesifikt rettet mot epidermal vekstfaktorreseptor (EGFR). Ved binding av cetuximab til EGFR hemmes proliferasjon og apoptose induseres hos humane tumorceller som uttrykker EGFR. FOLFOX er et standard kjemoterapiregime som består av folinsyre (leukovorin), fluorouracil (5-FU) og oksaliplatin, vanligvis gitt som en kombinasjon av oksaliplatin og leukovorin etterfulgt av både bolus- og kontinuerlig infusjon av 5-FU i 46–48 timer.
Regulatorisk status	Forslaget gjelder bruk utenfor godkjent indikasjon. Den aktuelle bruken er søkt som indikasjonsutvidelse og er til vurdering hos det Europeiske legemiddelbyrået (EMA)[1]. Metoden har MT i USA[2]. Alle legemidlene har imidlertid markedsføringstillatelse (MT) i Europa for flere indikasjoner. Relevant for denne egnethetsvurderingen er at enkorafenib har MT for bruk i kombinasjon med cetuximab til behandling av voksne pasienter med metastaserende kolorektal kreft med BRAF V600E-mutasjon som tidligere har fått systemisk behandling. FOLFOX-regimet har MT for bruk til metastaserende kolorektalkreft.
Aktuell bruk	Kombinasjon av enkorafenib, cetuximab og kjemoterapi (FOLFOX) som 1.linjes palliativ behandling til pasienter med BRAF V600E mutert MSS (mikrosatellitt-stabil) metastatisk inoperabel kolorektal kreft.
Forventet dosering	I studien det vises til i forslaget mottok pasientene i intervensjonsarmen encorafenib (300 mg, oralt én gang daglig) og cetuximab (500 mg per kvadratmeter, intravenøst hver 2. uke) i tillegg til et modifisert FOLFOX regime (mFOLFOX6), administrert hver 2. uke i en 28-dagers syklus: oksaliplatin (85 mg per kvadratmeter, intravenøst), leukovorin (400 mg per kvadratmeter, intravenøst) og fluorouracil (400 mg per kvadratmeter som intravenøs bolus etterfulgt av 2400 mg per kvadratmeter som en kontinuerlig intravenøs infusjon over 46 til 48 timer). Pasientene ble behandlet inntil progresjon eller uakseptabel toksisitet.
Forslag	**Anmodning om vurdering**
Innsendt av	Herish Garresori, ved Avdeling for blod og kreftsykdommer, Stavanger universitetsjukehus, på vegne av kolorektalgruppen i NGICG.

[1] https://share.google/1VcORiJ5heJuqugAE

[2] https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-encorafenib-cetuximab-and-mfolfox6-metastatic-colorectal-cancer-braf

Bakgrunn	Kolorektal kreft er en samlebetegnelse på kreft i tykk- og endetarm og er en av de vanligste kreftformer i Norge og på verdensbasis. Det ble registrert omtrent 4 800 nye tilfeller av kreft i tykk- og endetarm i Norge i 2024. Aldersjustert insidens har etter en økning over flere tiår de siste årene stabilisert seg og dels sunket. Ettersom tykk- og endetarmskreft er assosiert med økende alder, medfører en aldrende og voksende befolkning at insidensen i absolutte tall likevel stiger. Median alder for menn og kvinner er henholdsvis 73 og 76 år. De aller fleste er i aldersgruppen 60–84 år når diagnosen stilles. Prognosen er avhengig av vekstmønster og spredning, og 5-års overlevelse ved fjernspredning er om lag 15-25 %. Om lag 10 – 20 % av pasienter med metastatisk kolorektal kreft har BRAF V600E-mutasjon. Disse pasientene har generelt dårligere prognose og oftest kort forventet levetid. DMP (da Legemiddelverket) anslo i en metodevurdering fra 2019 prognosetapet (APT) for pasienter med metastaserende kolorektal kreft med BRAF V600E-mutasjon som tidligere hadde mottatt systemisk behandling til ca. 15,6 QALY (kvalitetsjusterte leveår) med datidens standardbehandling (kjemoterapi i kombinasjon med bevacizumab)[3]. Det foreligger nasjonale behandlingsretningslinjer for kreft i tykktarm og endetarm, senest oppdatert i oktober 2025[4]. 5-fluorouracil (5-FU)/kalsiumfolinat (FLv) kombinert med oksaliplatin (FOLFOX) eller irinotekan (FOLFIRI) er førstelinje behandlingsalternativ hos de fleste pasienter. I Norge brukes som oftest de enkelt administrerbare bolusregimene FLOX eller FLIRI. 5-FU kan erstattes av peroral kapecitabin i kombinasjon med oksaliplatin (CAPOX), som er likestilt med FOLFOX. For BRAF-muterte kan tillegg av bevacizumab være aktuelt. Trippelregimet FOLFOXIRI har gitt spesielt oppløftende resultater ved BRAF-muterte svulster, og kan være aktuelt ved BRAF mutasjon, eventuelt med tillegg av bevacizumab. Regimet er dog forbundet med til dels betydelig toksisitet. I andre behandlingslinje anbefales kombinasjonsbehandling med BRAF-hemmer enkorafenib og EGFR-hemmer cetuximab (EC) ved BRAF-mutert svulst. Metoden ble besluttet innført 27.09.2021, basert på en metodevurdering med helseøkonomisk analyse[5].
Begrunnelse i forslag	Forslagstiller ønsker at kombinasjon av enkorafenib og cetuximab sammen med kjemoterapi (FOLFOX) blir etablert som standard 1.linjes palliativ behandling til pasienter med BRAF V600E mutert MSS metastatisk eller inoperabel kolorektal kreft.
Vurdering fra Direktoratet for medisinske produkter	Forslaget gjelder førstelinje kombinasjonsbehandling med FOLFOX og EC. Disse legemidlene brukes i dag rutinemessig i henholdsvis første og andre behandlingslinje ved BRAF V600E-mutert metastatisk kolorektal kreft. Den foreslåtte bruken er utenfor godkjent indikasjon, men det er søkt om markedsføringstillatelse i EMA, prosedyrestart 01.11.2025. DMP har gjort et forenklet litteratursøk for å få et inntrykk av dokumentasjonsomfanget for metoden, inkludert eventuelt tidligere

[3]https://www.nyemetoder.no/4a53d5/siteassets/documents/rapporter/id2019_083_enkorafenib_braftovi_kombi-cetuksimab-metast-kolorektalkr_-subgruppe---metodevurdering---off-versjon.pdf
[4] https://www.helsebiblioteket.no/innhold/nasjonal-faglig-retningslinje/tykk-og-endetarmskreft
[5] https://www.nyemetoder.no/metoder/encorafenib-braftovi-og-cetuximab-erbitux/

	metodevurderinger på området: - Det ble ikke identifisert tidligere relevante norske systematiske oversikter, metodevurderinger eller metodevarsler. - Ingen pågående eller fullførte relevante metodevurderinger internasjonalt eller relevante systematiske oversikter ble identifisert. - En pågående klinisk studie av EC i kombinasjon med FOLFOX ble identifisert, dette er Fase III studien BREAKWATER som forslagsstiller viser til, og som danner grunnlag for søknaden om MT (NCT04607421[6]). DMP mener at BREAKWATER studien kan være relevant for å informere om forventet nytte av den foreslåtte behandlingen sammenlignet med dagens behandling. Studien er en internasjonal, åpen, 1:1:1 randomisert fase III studie som sammenligner EC + mFOLFOX6 eller EC med standard behandling, definert som utprøvers valg av mFOLFOX6, FOLFOXIRI eller CAPOX (standardbehandling gitt med eller uten bevacizumab), hos pasienter med tidligere ubehandlet metastatisk BRAF V600E-mutert kolorektal kreft (n= 637). Studiens koprimære endepunkter var ORR og PFS vurdert av en blindet uavhengig komité, mens OS var et sekundært endepunkt. Andre endepunkter var ORR og PFS vurdert av utprøver, responsvarighet, tid til respons, sikkerhet og helserelatert livskvalitet. Ved datakutt hadde omtrent 60 % av pasientene i studiens kontrollarm mottatt ulike påfølgende anticancerbehandlinger. Detaljer mangler i offentliggjorte data for å vurdere eventuelle forskjeller fra norsk behandlingspraksis. Hovedresultater etter en median oppfølgingstid for PFS på 16,8 måneder i EC + mFOLFOX6-armen og 9,8 måneder i kontrollarmen: - Median PFS var 12,8 måneder (95 % KI: 11,2 – 15,9) i EC + mFOLFOX6-armen, sammenlignet med 7,1 måneder (95 % KI: 5,7 – 8,3) i kontrollarmen, HR 0,53 (95 % KI: 0,41 – 0,68). - ORR var 65,7 % (95 % KI: 59,7 – 71,4) i EC + mFOLFOX6-armen, sammenlignet med 37,4 % i kontrollarmen (95 % KI: 31,6 – 43,7). - Median OS var 30,3 måneder (95 % KI: 21,7 – NE) i EC + mFOLFOX6-armen, sammenlignet med 15,1 måneder (95 % KI: 13,7 – 17,7) i kontrollarmen, HR 0,49 (95 % KI: 0,38 – 0,63). - Uønskede hendelser av grad 3 eller 4 forekom hyppigere hos pasientene i EC + mFOLFOX6-armen sammenlignet med kontrollarmen (81,5 % vs. 66,8 %), og førte til permanent seponering av behandlingen for 26,7% av pasientene i EC + mFOLFOX6-armen, sammenlignet med 17,5 % i kontrollarmen.
Anbefaling fra Direktoratet for medisinske produkter (knyttet til metodevurdering)	DMP har opplyst saken i egnethetsvurderingen. Det pågår en vurdering av markedsføringstillatelse for metoden i EMA, og DMP mener det er hensiktsmessig om leverandør selv anmoder om en vurdering i Nye metoder.

[6] Elez, E., et al., *Encorafenib, Cetuximab, and mFOLFOX6 in BRAF-Mutated Colorectal Cancer.* New England Journal of Medicine, 2025. **392**(24): p. 2425-2437. https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2501912

Versjonslogg*	
Dato	**Hva**
06.01.2026	Egnethetsvurdering ferdigstilt hos DMP

*Egnethetsvurderinger oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no. Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.

Innspill til Nye metoder fra ansatte i spesialisthelsetjenesten

Nye metoder innhenter innspill fra fagmiljøer i helseforetakene og fra Legeforeningens fagmedisinske foreninger for å hjelpe Bestillerforum for nye metoder med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på og hvilken type metodevurdering det er mest hensiktsmessig å gi oppdrag om.

Innspillet blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum som blir publisert på nyemetoder.no. Husk derfor å ikke inkludere taushetsbelagte opplysninger, som for eksempel avtalepriser eller informasjon som kan spores til enkeltpasienter. Husk å fylle ut hele spørsmål 6 og 7.

Det er behov for korte og konsise innspill fra avdelinger/fagmiljøer.

Metode - fyll ut ID-nummer (ID2025_xxx)

ID2025_081

Enkorafenib (Braftovi) i kombinasjon med cetuksimab og kjemoterapi (FOLFOX) til 1.linje palliativ behandling av pasienter med BRAF V600E mutert MSS metastatisk inoperabel kolorektal kreft.

Spørsmål	Faglige innspill
1. Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	-Etablert førstelinjesbehandling er kombinasjonskjemoterapi i form av FOLFOX eller FIOLFIRI kombinert med VGFR-hemmer gitt at ikke alder eller komorbiditet tilsier behov for modifisering. Noen utvalgte pasienter vil også være kandidater for FOLFOXIRI med eller uten VGFR-hemmer. -Komparator bør være dagens 1. linjes behandling i form av kombinasjonskjemoterapi med eller uten VGFRhemmer som anført over.
2. Plass i norsk klinisk praksis - Er det klinisk behov for metoden? - Vil legemiddelet/det medisinske utstyret i metoden bli brukt i stedet for annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme i tillegg til dagens behandling?	-Ja, det er behov for metoden i klinisk praksis. -Denne behandlingen vil erstatte både dagens 1. linjesbehandling med kombinasjonskjemoterapi med eller uten VGFR-hemmer og dagens 2. linjes behandling med EGFR-hemmer kombinert med BRAFhemmer hos pasienter som kan tåle så

Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	omfattende behandling. I praksis betyr det at man slår sammen dagens 1. og 2. linjes behandlinger. Ingen nye medikamenter vil komme i tillegg. -Behandlingen vil ha en sentral rolle og medføre økt overlevelse for de pasientene som kan tåle aktuelle kombinasjonsbehandling.
3. Pasientpopulasjonen i Norge - Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Det er vel 1000 pasienter som diagnostiseres med kolorektalkreft med spredning i Norge per år. Av disse har opp til ca 20% (ca 200 pasienter) BRAF mutasjon i svulstvevet. Men ettersom en del av disse pasientene også har MSI-high-svulster og skal ha immunterapi, vil gruppen i praksis være enda mindre. Videre vil mest sannsynlig over halvparten av de aktuelle pasientene likevel IKKE være kandidater for kombinasjonskjemoterapi grunnet alder og/eller komorbiditet, slik at det nok ikke er mer enn 50-100 pasienter per år som vil være aktuelle for metoden.
4. Andre forhold - Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	Det er viktig å merke seg at metoden ikke vil medføre behov for å innføre nye medikamenter utover de som allerede er godkjente for bruk i aktuelle pasientpopulasjon.
5. For metoder som ikke er legemidler (medisinsk utstyr/prosedyrer) - Er du kjent med om det finnes leverandører av tilsvarende metoder/utstyr?	NA

6. Interesser og eventuelle interessekonflikter

Beskriv relasjoner eller aktiviteter som kan påvirke, påvirkes av eller oppfattes av andre å ha betydning for den videre håndteringen av metoden som det gis innspill på (for eksempel: økonomiske interesser i saken, oppdrag eller andre bindinger).

Jeg har ved en anledning mottatt honorar (NOK 8800) for å holde foredrag på et fagmøte (Vestlandske GI-forum) utbetalt av firmaet som markedsfører Braftovi da de var medarrangører av møtet.

7. Avsender av faglig innspill	
Sykehus	Haukeland Universitetssjukehus
Avdeling	Kreftklinikken
Representert ved: Fagperson (navn og stilling)	Inger Marie Løes, Overlege PhD
Jeg er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet på nyemetoder.no (kryss av):	☒
Jeg har fylt ut hele punkt 6 «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av):	☒

NYE METODER

Saksnummer 009-26 Oppsummering fra sekretariatet

Forslag: ID2025_087 PIK3CA, PIK3R1 og PTEN-mutasjonstesting av personer operert for tykk- og endetarmskreft for vurdering av adjuvant behandling med acetylsalisylsyre.

Kort om metoden fra forslaget:

- Forslaget er innsendt på vegne av kolorektalgruppen i Norsk Gastrointenstinal Cancer Gruppe (NGICG).
- Forslaget omhandler testing for PIK3CA, PIK3R1 og PTEN mutasjoner i tumor og vurdering av adjuvant behandling med acetylsalisylsyre tbl. 150mg daglig i 3 år hos pasienter operert for stadium I-III endetarmskreft og stadium II-III tykktarmskreft med PIK3CA, PIK3R1 og PTEN mutasjoner i tumor.
- Forslagsstiller viser til studier og referanser som underbygger at forekomsten av tilbakefall er lavere, og sykdomsfri overlevelse høyere i gruppen som fikk aspirin (acetylsalisylsyre) sammenlignet med gruppen som fikk placebo.
- Forslagsstiller viser til studien ALASCCA som inkluderte pasienter operert for stadium I-III endetarmskreft eller stadium II-III tykktarmskreft med somatiske endringer i PI3Ksignalveigener.
- Adjuvant behandling med acetylsalisylsyre er ikke etablert og gis ikke til pasienter operert for tykk og endetarmskreft per i dag i Norge.
- Testing av PIK3CA, PIK3R1 og PTEN mutasjoner i tumor gjøres ikke rutinemessig hos denne pasientgruppen.
- Forslagsstiller opplyser at metoden omtales i nasjonale retningslinjer for tykk- og endetarmskreft, i oppdatering som sendes til Helsedirektoratet oktober 25.

Egnethetsvurdering fra Direktoratet for medisinske produkter (vedlagt):

- Forslaget omhandler to metoder som avhenger av hverandre. Egnethetsvurderingen tar for seg begge metodene:
    - 1) Legemiddelbehandling med acetylsalisylsyre (off label).
    - 2) Tilhørende diagnostikk for påvisning av PIK3CA, PIK3R1 og PTEN genmutasjoner.
- Dokumentasjon: DMP har identifisert seks systematiske oversikter og tre pågående kliniske studier. Det er gjort en metodevurdering i Nye metoder som omhandler molekylære tester for deteksjon av PIK3CA mutasjonervedHR+/HER2–, lokalavansert eller metastasert brystkreft, som tilhørende diagnostikk til behandling med alpelisib (ID2019_070).
- Årlige behandlingskostnader: Behandling med 150 mg acetylsalisylsyre daglig koster ca. 893 kr per år (AUP). Pris for gentesting avhenger av antall gener, testtype (hotspot vs. full sekvensering), pasientvolum og laboratoriets oppsett. Forslaget oppgir ikke en konkret test. I metodevurderingen fra FHI ble NGS-testing estimert til ca. 16 000 kr per prøve, men kan reduseres til 2 000 kr per pasient, dersom flere prøver og biomarkører analyseres samtidig.
- Ifølge Sykehusinnkjøp finnes det ingen avtaler per i dag som inkluderer tester for alle de tre genene PIK3CA, PIK3R1 og PTEN, men både PIK3CA og PTEN inngår i NGS-genpaneler som gjøres ved de største sykehusene i Norge.
- Anbefaling fra DMP: Dersom det ønskes en nasjonal vurdering av den foreslåtte metoden, anbefales en fullstendig metodevurdering som tar for seg både adjuvant (off-label) behandling med acetylsalisylsyre for foreslått populasjon, og PIK3CA, PIK3R1 og PTEN mutasjonstesting i tumor. Metodevurderingen bør inkludere et eget kapittel om

organisatoriske tiltak, som bl.a. kan beskrive hvordan innføring av mutasjonstesting og påfølgende behandling vil kunne implementeres i norsk spesialisthelsetjeneste, basert på innspill fra fagmiljøet.

Innspill – innspillene er vedlagt

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:

- Helse Midt-Norge RHF: Ingen innspill.
- Helse Nord RHF: Ingen innspill.
- Helse Sør-Øst RHF: 2 innspill.
- Helse Vest RHF: 2 innspill.

Innspill fra fagmedisinsk forening (FMF):

- Den norske patologforening: 1 innspill.

Innspill fra Helsedirektoratet:

Divisjon spesialisthelsetjenester og internasjonalt samarbeid: Kan påvirke Handlingsprogram kolorektalkreft.

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 forslagsstiller kjent med dokumentet Veiledende kriterier for håndtering av medisinsk utstyr i Nye metoder (link) (kryss av): ☐

Opplysninger om forslagsstiller

Navn/kontaktperson	Herish Garresori
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Avdeling for blod og kreftsykdommer, SUS
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	herish.garresori@sus.no / 90518406
Dato for innsending av forslag	13.10.2025

Opplysninger om metoden som foreslås

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*
   *Denne kan endres under den videre behandlingen i systemet for Nye metoder:

   Testing for PIK3CA, PIK3R1 og PTEN mutasjoner i tumor og vurdering av adjuvant behandling med Aspirin tbl. 150mg daglig i 3 år hos pasienter operert for stadium I-III endetarmskreft og stadium II-III tykktarmskreft med PIK3CA, PIK3R1 og PTEN mutasjoner i tumor.

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

   Innføring av Aspirin tablett daglig som adjuvant behandling til pasienter operert for stadium I-III endetarmskreft og stadium II-III tykktarmskreft med PIK3CA, PIK3R1 og PTEN mutasjoner i tumor.

   Testing av alle opererte pasienter med stadium I-III endetarmskreft og stadium II-III tykktarmskreft for PIK3CA, PIK3R1 og PTEN mutasjoner i tumor.

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

Aspirin, NSAID og COX-2 hemmer er assosiert med redusert risiko for kolorektalkreft (Bertagnolli Recent Results Cancer Res 2007, Chan Cancer Causes Control 2003, Cross et al Pharmacogenomics J 2008).

En studie (Nowak et al, JCO 2024) har vist bedre DFS og OS hos pasienter operert for stadium III kolon cancer med PIK3CA mutasjon i tumor som fikk adjuvant behandling med Celecoxib. Ingen gevinst ble påvist hos pasienter uten PIKC3CA mutasjon.

ALASCCA (Martling et al, NEJM sept 25) inkluderte pasienter operert for stadium I-III endetarmskreft eller stadium II-III tykktarmskreft med somatiske endringer i PI3K-signalveigener. Pasientene ble randomisert 1:1 til 160 mg aspirin eller placebo én gang daglig i 3 år. Pasienter med PIK3CA-hotspotmutasjoner i ekson 9 eller 20 (gruppe A) eller andre spesifiserte somatiske varianter i PIK3CA, PIK3R1 eller PTEN (gruppe B) var kvalifisert for randomisering. Endringer i PI3K-signalveigener ble påvist hos 1103 av 2980 pasienter (37%; 515 i gruppe A, 588 i gruppe B).

I gruppe A var kumulativ 3-års forekomst av tilbakefall 7,7 % med aspirin og 14,1 % med placebo (HR 0,49; 95 % CI, 0,24-0,98)) - og i gruppe B henholdsvis 7,7 % og 16,8 % (HR 0,42; 95 % KI, 0,21- 0,83). I gruppe A var estimert 3-års sykdomsfrie overlevelsen 88,5 % med aspirin og 81,4 % med placebo (HR, 0,61; 95 % KI, 0,34-1,08), og 89,1 % og 78,7 % (HR 0,51; 95 % KI, 0,29-0,88) i gruppe B.

Basert på ovenstående resultater anbefaler vi testing for PIK3CA, PIK3R1 og PTEN mutasjoner og vurdering av adjuvant behandling med Aspirin til pasienter med relevante mutasjoner.

Søknaden sendes på vegne av kolorektalgruppen i NGICG (som oppdaterer nasjonalt handlingsprogrammet CRC og representerer alle helseregionene i Norge) slik at PIK3CA, PIK3R1 og PTEN testing og Aspirin behandlingen blir innført i Norge.

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.*

Innføring av Aspirin tablett 150mg daglig som adjuvant behandling til pasienter operert for stadium I-III endetarmskreft og stadium II-III tykktarmskreft med PIK3CA, PIK3R1 og PTEN mutasjoner i tumor. Testing av alle opererte pasienter med stadium I-III endetarmskreft og stadium II-III tykktarmskreft for PIK3CA, PIK3R1 og PTEN mutasjoner i tumor.

*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?)

Adjuvant behandling med Aspirin er ikke etablert og gis ikke til pasienter operert for tykk og endetarmskreft per i dag i Norge. Testing av PIK3CA, PIK3R1 og PTEN mutasjoner i tumor gjøres ikke rutinemessig hos den pasientgruppen.

6. Forslaget gjelder:	Ja	Nei
En metode som er aktuell for spesialisthelsetjenesten	☒	☐
En 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	☒	☐
Revurdering/utfasing av en metode som er tatt i bruk i klinisk praksis	☐	☒

Eventuelle kommentarer til bruken av metoden:

Ingen kommentarer.

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

Legemiddel	☒
Medisinsk utstyr som er CE-merket*	☐

*Angi klassifisering og bruksområde:

Adjuvant Aspirin til pasienter operert for kolorektal kreft og testing av disse pasienter for mutasjoner i tumor.

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:

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

Ja	Nei
☒	☐

Angi eventuelt hvilke og kommenter eventuelt behov for endringer:

Nasjonale retningslinjer for tykk- og endetarmskreft, oppdatering som sendes til Helsedirektoratet oktober 25.

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?)

Onkologi, gastrokirurgi og patologi. Pasienter som opereres for tykk- og endetarmskreft

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

Gjelder stor pasientgruppe som ble operert for kolorektal kreft. Behandling med Aspirin reduserer (halvering) risiko for tilbakefall hos de som har genetisk avvik i PIK3CA pathway i tumor.

Forventet effekt

I gruppe A (Pasienter med PIK3CA-hotspotmutasjoner i ekson 9 eller 20) var kumulativ 3-års forekomst av tilbakefall 7,7 % med aspirin og 14,1 % med placebo (HR 0,49; 95 % CI, 0,24-0,98)) - og i gruppe B henholdsvis (Pasienter med andre spesifiserte somatiske varianter i PIK3CA, PIK3R1 eller PTEN) var kumulativ 3-års forekomst av tilbakefall 7,7 % vs. 16,8 % (HR 0,42; 95 % KI, 0,21- 0,83).

I gruppe A var estimert 3-års sykdomsfrie overlevelsen 88,5 % med aspirin og 81,4 % med placebo (HR, 0,61; 95 % KI, 0,34-1,08), og 89,1 % og 78,7 % (HR 0,51; 95 % KI, 0,29-0,88) i gruppe B.

Sikkerhet og bivirkninger

Håndterbare bivirkninger av Aspirin i studien. I tillegg er Aspirin en etablert forebyggende behandling mot hjerteinfarkt og hjerneslag og gitt for denne indikasjonen over land tid.

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Ca 1200 pasienter per år

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Bruk av Aspirin tablett 150mg daglig i 3 år for pasientgruppen operert for tykk og tarmkreft (stadium I-III endetarmskreft og stadium II-III tykktarmskreft) med somatiske endringer i PI3K-signalveigener (ca 37% av pasientene har en endring i PIK3CA, PIK3R1 og PTEN gener i svulsten) og som behandlingen og testingen gjelder.

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

Low-Dose Aspirin for PI3K-Altered Localized Colorectal Cancer | New England Journal of Medicine

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

Orifarm Healthcare AS

Bayer AB AS

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

Aspirin har markedsføringstillatelse for andre indikasjoner i Norge fra før.

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

Metoden søkes på vegne av faggruppen av onkologer bestående av:

Magnar Johansen UNN, Eva Hofsli St Olav Hospital, Jørgen Smeby OUS, Åse Dahle Smith Ahus, Marianne Guren OUS, Halfdan Sørbye og Kristine Aasebø HUS fra alle helseregionene i Norge. Gruppen oppdaterer nasjonalt handlingsprogrammet for kolorektal kreft i Norge.

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.)

Undertegnede og noen andre i NGICG CRC gruppen har tidligere mottatt honorar fra industrien (Ipsen, Amgen, Pfizer, BMS, AstraZeneca, Pierre Fabre, Daiichi Sankyo)) for undervisning og faglig rådgivning.

Egnethetsvurdering

1. Status og oppsummering

ID2025_087 PIK3CA, PIK3R1 og PTEN-mutasjonstesting av personer operert for tykk- og endetarmskreft for vurdering av adjuvant behandling med acetylsalisylsyre

1.1 Oppsummering

Metodeforslaget er innsendt på vegne av kolorektalgruppen i Norsk Gastrointenstinal Cancer Gruppe (NGICG), og omhandler adjuvant behandling med 150 mg acetylsalisylsyre daglig i 3 år for pasienter operert for tykktarmskreft (stadium II-III) eller endetarmskreft (stadium I-III), med *PIK3CA, PIK3R1* og *PTEN* genmutasjoner i tumor. Forslagsstillerne henviser til RCT som viser økt overlevelse og mindre tilbakefall ved acetylsalisylsyre-behandling. Mutasjonstesting av *PIK3CA* er tidligere metodevurdert som tilhørende diagnostikk ved brystkreftbehandling. Mutasjonstester for *PIK3CA* og *PTEN* brukes i klinikken i dag.

Populasjon: Personer operert for tykktarmskreft (stadium II-III) og/eller endetarmskreft (stadium I-III)	**Komparator:** standard behandling, placebo
Intervensjon: acetylsalisylsyre 150 mg daglig + testing for genmutasjoner i *PIK3CA, PIK3R1* og *PTEN*	**Utfall:** overlevelse, sykdomsfri overlevelse, tilbakefall, tid til tilbakefall, (alvorlig) uønskede hendelser, livskvalitet

Forslag til fageksperter: onkologer, patologer

1.2 Metodetype	1.3 Fagområde	1.4 Tagger/søkeord
Legemiddel Medisinsk utstyr, diagnostikk og tester	**Kreftsykdommer** *Mage- og tarmkreft*	☒ Tilhørende diagnostikk ☐ Genterapi ☐ Medisinsk stråling ☐ Vaksine ☐ Kunstig intelligens

1.5 Status for godkjenning	1.6 Finansieringsansvar	1.7 Status for bruk
☒ Markedsføringstillatelse ☐ FDA godkjenning ☒ CE-merking **Kommentar:**	☒ Spesialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd ☐ Kommune ☐ Annet	☐ Under utvikling ☐ Under innføring ☐ Revurdering **Kommentar:** PIK3AC-mutasjonstester brukes for andre krefttyper ☒ Brukes i Norge ☐ Brukes i EU/EØS ☐ Ny/endret indikasjon ☐ Ny/endret metode

1.8 Bestillingsanbefaling

1: ☒ Fullstendig metodevurdering
☒ Effekt ☒ Helseøkonomi ☐ Etikk
☒ Sikkerhet ☒ Organisasjon ☐ Jus

3: ☐ Metodevurdering uten innsendt dokumentasjon, med forenklet metodisk tilnærming:
Velg et element.

2: ☐ Metodevurdering basert på innsendt dokumentasjon fra produsent/leverandør

Kommentar: Dersom det ønskes en nasjonal vurdering spesifikt av den foreslåtte metoden, er det mest hensiktsmessig med fullstendig metodevurdering av som tar for seg både adjuvant (off-label) behandling med acetylsalisylsyre for foreslått populasjon, og *PIK3CA*, *PIK3R1* og *PTEN* mutasjonstesting i tumor. Metodevurderingen bør også inkludere et eget kapittel om organisatoriske tiltak, som bl.a. kan beskrive hvordan innføring av mutasjonstesting og påfølgende behandling vil kunne implementeres i norsk spesialisthelsetjeneste, basert på innspill fra fagmiljøet.

2. Punktoppsummering

ID2025_087 PIK3CA, PIK3R1 og PTEN-mutasjonstesting av personer operert for tykk- og endetarmskreft for vurdering av adjuvant behandling med acetylsalisylsyre

2.1 Om metoden

- Metodeforslaget omhandler adjuvant behandling med 150 mg acetylsalisylsyre daglig i 3 år for pasienter operert for tykktarmskreft (stadium II-III) eller endetarmskreft (stadium I-III), med *PIK3CA*, *PIK3R1* og *PTEN* genmutasjoner i tumor.
- Acetylsalisylsyre hemmer dannelse av prostaglandiner, som bl.a. er involvert i PI3K-signalering, hvor genene *PIK3CA*, *PIK3R1* og *PTEN* er involvert.
- Mutasjoner i *PIK3CA*, *PIK3R1* og *PTEN* er vanlig ved kolorektalkreft, og er assosiert med dårligere behandlingsrespons og prognose.
- Testing for å avdekke *PIK3CA*, *PIK3R1* og *PTEN* tumormutasjoner for å avgjøre videre behandling anses som «tilhørende diagnostikk» (companion diagnostics).
- Forslagsstillerne estimerer at metoden vil være aktuell for ca. 1200 personer per år.

2.2 Om dokumentasjonsgrunnlaget

- **Systematiske oversikter**
  - Seks (2014-2025) omhandler behandling med acetylsalisylsyre ved kolorektalkreft
  - Én (2016) omhandler behandling med acetylsalisylsyre ved ulike typer kreft, som bl.a. brystkreft, prostatakreft og kolorektalkreft
  - Én (2016) omhandler diagnostisk nøyaktighet ved *PIK3CA*-mutasjonstesting av sirkulerende DNA ved brystkreft
- Kliniske studier: i hvert fall én RCT fra 2025, som forslagsstillerne henviser til.

2.3 Om helseøkonomi

- **Årlige behandlingskostnader:** Behandling med 150 mg acetylsalisylsyre daglig koster ca. 893 kr per år, basert på en pakke à 100 tabletter 75 mg til 122,30 kr (AUP).
- **Kostnader ved gentesting:** Pris for gentesting avhenger av antall gener, testtype (hotspot vs. full sekvensering), pasientvolum og laboratoriets oppsett.
  - Kostnad per pasient reduseres når flere gener analyseres samtidig i et panel/NGS
- **FHI-metodevurdering av PIK3CA-testing i Norge**
  - I norske sykehus er NGS-testing estimert til ca. 16 000 kr per prøve, men kan reduseres til 2 000 kr per pasient, dersom flere prøver og biomarkører analyseres samtidig.
- En økonomisk evaluering bør, i tillegg til kostnader for behandling, inkludere kostnader for testing av alle aktuelle pasienter – dvs. også pasienter som ikke har mutasjoner i *PIK3CA*, *PIK3R1* eller *PTEN*.

2.4 Om bestillingsanbefaling

- Dersom det ønskes en nasjonal vurdering av den foreslåtte metoden, virker det mest hensiktsmessig å gjøre en fullstendig MV, som både tar for seg *både* 1) bruk av acetylsalisylsyre for personer operert for tykktarmskreft (stadium II-III) eller endetarmskreft (stadium I-III), med *PIK3CA*, *PIK3R1* og *PTEN* genmutasjoner i tumor, *og* 2) mutasjonstesting for *PIK3CA*, *PIK3R1* og *PTEN*.
- Begrunnelse er som følger: 1) behandling med acetylsalicylsyre er ikke tidligere behandlet i Nye metoder, 2) det foreligger dokumentasjon i form av minst én RCT, 3) behandlingen omhandler off-label-behandling med eksisterende legemiddel, 4) det finnes en forenklet metodevurdering av PIK3CA mutasjonstesting ved brystkreft, men ikke for alle de tre foreslåtte genene (*PIK3CA*, *PIK3R1* og *PTEN*) ved kolorektal kreft. Dette forutsetter imidlertid at det finnes tilstrekkelig dokumentasjon.
- Metodevurderingen bør inkludere kapittel om organisatoriske tiltak, som bl.a. kan beskrive hvordan innføring av mutasjonstesting og påfølgende behandling vil kunne implementeres i norsk spesialisthelsetjeneste, basert på innspill fra fagmiljøet.

3. Beskrivelse av metoden

ID2025_087 PIK3CA, PIK3R1 og PTEN-mutasjonstesting av personer operert for tykk- og endetarmskreft for vurdering av adjuvant behandling med acetylsalisylsyre

Generisk navn	**1)** Acetylsalisylsyre; **2)** Mutasjonstester for PIK3AC, PIK31R, PTEN,
Produktnavn	**1)** det finnes flere, f.eks. Aspirin og Albyl-E; **2)** det finnes flere
Produsenter	**1)** flere produsenter, f.eks. Bayer AB, Actavic, Orifarm; **2)** flere produsenter.

3.1 Beskrivelse av metoden

Status og prinsipp for metode

Metodeforslaget er innsendt på vegne av kolorektalgruppen i Norsk Gastrointenstinal Cancer Gruppe (NGICG). Forslagsstillerne ønsker innføring av adjuvant behandling med 150 mg Aspirin daglig i 3 år for pasienter operert for tykktarmskreft (stadium II-III) eller endetarmskreft (stadium I-III), med *PIK3CA*, *PIK3R1* og *PTEN* genmutasjoner i tumor.

Forslagsstillerne har gjennomgående nevnt Aspirin (produktnavn) i metodeforslaget. Vi antar imidlertid at det egentlig menes acetylsalisylsyre (virkestoffnavn), og har derfor valgt å bruke virkestoffnavnet fremfor produktnavnet i denne egnethetsvurderingen.

Slik vi forstår, kan metodeforslaget brytes ned til to metoder som avhenger av hverandre; dvs: **1)** Legemiddelbehandling med acetylsalisylsyre, og **2)** Tilhørende diagnostikk for påvisning av *PIK3CA*, *PIK3R1* og *PTEN* genmutasjoner. Denne egnethetsvurderingen tar for seg begge metodene.

1) Acetylsalisylsyre er et ikke-steroid antiinflammatorisk legemiddel (NSAIDs) indisert for behandling av feber og smerte, tromboseprofylakse ved kardiovaskulær sykdom, og som akuttbehandling av hjerteinfarkt eller iskemisk hjerneslag [1]. Ved å irreversibelt hemme COX-1 og 2, blokkerer acetylsalisylsyre dannelse av prostaglandiner og tromboksaner, som bl.a. er involvert i henholdsvis smerte og betennelsesreaksjoner, og trombosedannelse [1, 2]. Enkelte prostaglandiner kan også bidra til aktivering av PI3K-signalvei som er assosiert i flere cellulære prosesser, inkludert proliferasjon og differensiering, og spiller en viktig rolle i karsinogenese [3, 4]. Genmutasjoner i PI3K er blant de vanligste mutasjonene i kolorektalkreft, og er assosiert med dårligere behandlingsrespons og prognose [5, 6]. I tillegg er COX-2 ofte overuttrykt ved ulike typer kreft (inkludert kolorektalkreft) og er assosiert med dårligere overlevelse [6-8]. Følgelig har flere typer NSAIDs, inkludert acetylsalisylsyre vært utprøvd både profylaktisk og som behandling av ulike typer kreft [9].

Forslagsstillerne henviser til en studie fra 2025 som har vist bedre overlevelse og mindre tilbakefall ved adjuvant behandling med acetylsalisylsyre hos personer operert for tykktarmskreft (stadium II-III) eller endetarmskreft (stadium I-III) [6]. Ifølge forslagsstillerne er ikke denne behandlingen etablert i Norge per i dag, og eventuell innføring vil dermed være utenfor godkjent indikasjon, dvs «off-label».

2) I innsendt metodeforslag er adjuvant behandling med acetylsalisylsyre kun foreslått for personer operert for tykktarmskreft (stadium II-III) eller endetarmskreft (stadium I-III) med *PIK3CA, PIK3R1* og *PTEN* mutasjoner i tumor. Tester for å avdekke disse tumormutasjonene for å avgjøre videre behandling er da å anse som «tilhørende diagnostikk» (*companion diagnostics*).

Alle tre nevnte gener, dvs *PIK3CA, PIK3R1* og *PTEN*, er involvert i PI3K-signalering:

PIK3CA: koder for en subenhet av et enzym som er involvert i fosforylering i PI3K-signaleringsveien [10, 11]. Nedstrøms fører dette til aktivering og signalering som videre er involvert i normal cellefunksjon (proliferasjon, metabolisme, etc) [10]. Mutasjon i *PIK3CA* er

	blant de mest vanlige onkogenene i human kreft, inkludert kolorektalkreft (ofte mutasjoner i exon 9 og 20), og medfører økt PI3K-aktivitet [11, 12]. *PIK3R1*: koder for en regulatorisk subenhet for PI3K-signalering, som fungerer som en tumorsuppressor ved å stabilisere og hemme katalytisk effekt av PI3K-enzymer, samtidig som det også bindes direkte til PTEN (se under) og øker effekten av denne [13]. Mutasjon i *PIK3R1* virker å opptre hyppig i ulike krefttyper, inkludert kolorektalkreft, og øker PI3K-aktivitet [13]. *PTEN*: tumorsuppressorgen, som koder for et enzym som er involvert i defosforylering i PI3K-signaleringsveien, dvs. motsatt effekt av *PIK3CA* [14]. Fungerer som en negativ regulator, dvs. brems, i PI3K/Akt-signaleringssystemet, og holder normale cellefunksjoner i sjakk [12]. *PTEN* genmutasjon er forholdsvis vanlig ved kolorektalkreft, og kan føre til «*functional loss*», dvs. at proteinet (enzymet) som *PTEN* koder for, ikke lenger er funksjonelt (kan ikke gjøre jobben sin korrekt) [12]. I metodeforslaget er det ikke oppgitt noen spesifikke mutasjonstester for de nevnte genene, som ønskes metodevurdert. I epostutveksling med kontaktperson (onkolog) for metodeforslaget, fremkommer det heller ingen forslag til spesifikke tester som bør vurderes, og det anbefales at patologimiljøet bidrar til diskusjon og innspill på relevant metodikk og genpanel. Denne mangelen på konkret test gjør det vanskelig for oss å gi en klar fremstilling av metoden og vurdering av dokumentasjonsgrunnlag. Ved hjelp fra ChatGPT finner vi imidlertid at det er flere ulike testmetoder og assay for å avdekke mutasjoner i *PIK3CA, PIK3R1* og/eller *PTEN*: ulike typer PCR, immunhistokjemi, og next-generation sequencing (NGS)-analyse. Type test som brukes, virker å avhenge av hva man ønsker å analysere, men ettersom metodeforslaget omhandler mutasjonstesting av tre gener (*PIK3CA, PIK3R1* og *PTEN*), virker det som om relevant analysemetode er NGS-analyse. Mutasjonstesting av *PIK3CA* har tidligere vært behandlet av Bestillerforum og Beslutningsforum, da som tilhørende diagnostikk ved behandling med alpelisib for postmenopausale kvinner, samt menn, med hormonreseptor (HR)-positiv, human epidermal vekstfaktorreseptor 2 (HER2)-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft med en *PIK3CA-mutasjon*, etter sykdomsprogresjon etter endokrin behandling som monoterapi [15]. Ettersom behandlingsmetoden (dvs. alpelisib) ble innført av Beslutningsforum 23.05.2022, for denne pasientpopulasjonen, kan vi anta at den tilhørende diagnostiske metoden også er innført, selv om dette ikke står nevnt på Nye metoders nettside [15]. Søk i metodebok.no viser at de tre genene *PIK3CA, PIK3R1* og *PTEN* testes for (alene eller sammen) ved flere ulike sykdommer: f.eks. utføres sangersekvensering av PTEN, for Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrom og Cowden syndrom, som begge gir økt risiko for kreft, mens alle tre genene inngår i genpanel for segmental overvekst. [16]. Vi finner imidlertid ingen genpanel for kolorektalkreft. Ifølge Sykehusinnkjøp finnes det ingen avtaler per i dag som inkluderer tester for alle de tre genene *PIK3CA, PIK3R1* og *PTEN*, men både *PIK3CA* og *PTEN* inngår i NGS-genpaneler som gjøres ved de største sykehusene i Norge.
Potensiell nytte	**1)** Forslagsstillerne henviser til studie som viser at behandling med acetylsalisylsyre gav bedre overlevelse og mindre tilbakefall for den aktuelle pasientgruppen. **2)** Nytte ved mutasjonstesting vil være å identifisere hvilke pasienter som har relevante mutasjoner, og som dermed kan gis adjuvant behandling med acetylsalisylsyre.
Sikkerhetsaspekter og risikoforhold	**1)** Generelt sett er behandling med acetylsalisylsyre godt kjent og godt tolerert. De vanligste bivirkningene for Albyl-E 75 mg (som er nærmest metodeforslagets foreslåtte behandling), inkluderer bl.a. økt blødningstendens og gastrointestinale plager som kvalme, oppkast, og

	diaré [17]. Ved regelmessig bruk, øker også risiko for mageblødning og ventrikkelsår. Denne risikoen er imidlertid redusert når legemiddelformuleringen er i form av enterotabletter som ikke løses opp i magesekk, men i tarm [17]. **2)** Risikoforhold ved mutasjonstesting vil trolig knytte seg til prøvetaking (vevsbiopsi eller blodprøve) og risiko for falskt positivt eller falskt negativt prøvesvar.
Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag	Kolorektalkreft (kreft i tykktarm og endetarm) oppstår etter celleforandringer og oppvekst av polypper i tarmslimhinnen [18]. Det er først når polyppene har vokst seg inn submucosa-delen i tarmveggen, at det regnes som en kreftsvulst [18]. De vanligste symptomene på kolorektalkreft inkluderer smerter, endret avføringsmønster og blod i avføringen [18]. Når svulsten vokser seg større, vil den til slutt blokkere tarmlumen, som kan føre til symptomer som ileus (tarmslyng) som hindrer passasje av vann og mat [18]. Ifølge forslagsstillere har ca. 37% av pasientene endringer i *PIK3CA, PIK3R1* og *PTEN*-genene i kolorektalsvulst. Flere artikler oppgir imidlertid at endringer i *PIK3CA, PIK3R1* og *PTEN* opptrer i henholdsvis 10-30%, 6% og 10% av pasientene [5, 10, 12, 13, 19, 20]. Kreft i fordøyelsesorgan, særlig i tykktarm, er blant de vanligste krefttypene i Norge. I 2024 ble det diagnostisert henholdsvis 3509 nye tilfeller av kreft i tykktarm og 1486 nye tilfeller av kreft i endetarm [21]. Ved utgangen av 2024 var det 43 049 personer i Norge med kreft i tykktarm eller endetarm, hvilket utgjorde over 12% av alle krefttyper [21]. Samme år ble det registrert 1534 dødsfall som følge av kolorektalkreft, som utgjorde over 13 % av alle kreftrelaterte dødsfall i Norge [21]. I metodeforslaget estimerer forslagsstillerne at metoden vil være aktuell for ca. 1200 personer per år. Vi antar at dette gjelder antall pasienter som vil kunne være aktuelle for selve behandlingen med acetylsalisylsyre. Vi er imidlertid usikre på hvor stor pasientpopulasjon som bør testes for mutasjon i *PIK3CA, PIK3R1* og *PTEN*. Dersom det legges til grunn at alle nye pasienter med kolorektalkreft skal testes, vil dette innebære ca. 5000 personer per år.
Dagens behandling	Ifølge forslagsstiller er ikke acetylsalisylsyre etablert som adjuvant behandling for personer med kolorektalkreft i Norge i dag, og mutasjonstesting av *PIK3CA, PIK3R1* og *PTEN* i tumor gjøres heller ikke rutinemessig. I epostkommunikasjon med kontaktperson virker det om pasientpopulasjonen i metodeforslaget først og fremst er kurative pasienter. Behandling av kolorektalkreft avhenger bl.a. av kreftens utbredelse, samt pasients alder, allmenntilstand og komorbiditet [18]. Ved (antatt) kurativ kreft, fjernes svulstene (og eventuelle metastaser) kirurgisk, og pasientene vurderes for eventuell behandling med stråleterapi eller kjemoterapi etter inngrepet [18].
Helseøkonomi	I en økonomisk evaluering (*«test-treatment assessment»*) av denne intervensjonen vil det være relevant å vurdere kostander og nøyaktighet for både testing og behandling og inkludere kostander til å teste alle relevante pasienter, uansett om de har *PIK3CA, PIK3R1* og *PTEN* genmutasjoner i tumor eller ikke. Kostander knyttet til behandling med 150 mg av acetylsalisylsyre daglig summerer seg til omtrent 893 norske kroner årlig, basert på prisen for en pakke av 100 stk. med acetylsalisylsyre 75 mg på 122,3 kr (AUP) (ref. felleskatalogen) [22]. Kostnader forbundet med testing for å selektere pasienter til behandling er avhengig av flere faktorer, bl.a. av antall gener, kompleksitet (så kalt hotspotstesting vs. full gensekvensering), antall pasienter testet samtidig og lokalt laboratorieoppsett. Hvis testen inkluderer flere gener (f.eks. *PIK3CA, PIK3R1, PTEN* + andre relevante markører) via et panel eller NGS (next generation sequencing) og flere pasienter kan testes samtidig, kan kostnaden per pasient være lavere, enn summen av flere enkelte tester.

	Metodevurdering fra FHI vurderte kostnadene forbundet med de mest relevante diagnostiske metodene for påvisning av *PIK3CA*-mutasjoner ved avansert brystkreft i norske kliniske settinger, dvs. RT-PCR og NGS. Analysene var basert på data mottatt fra Norske universitetssykehus, laboratoriene for molekylærbiologi. Resultatene viste at kostnadene forbundet med bruk av NGS var rundt 16 000 kroner per prøve. Hvis imidlertid flere prøver og biomarkører, inkludert PIK3CA-mutasjoner hos MBC-pasienter, testes samtidig med NGS, vil kostnadene kunne reduseres til omtrent 2 000 kroner per pasient.

4. Dokumentasjonsgrunnlag

ID2025_087 PIK3CA, PIK3R1 og PTEN-mutasjonstesting av personer operert for tykk- og endetarmskreft for vurdering av adjuvant behandling med acetylsalisylsyre

4.1 Relevante og sentrale kliniske studier

I metodeforslaget har forslagstillerne henvist til én klinisk studie som dokumentasjon på metodens effekt og sikkerhet: en nylig publisert randomisert kontrollert studie (RCT) av Martling *et al*. (ALASCCA; 2025) [6]. Studien ble gjennomført ved 33 sykehus i Norden, deriblant Norge, og inkluderte totalt 626 pasienter operert for tykktarmskreft (stadium II-III) eller endetarmskreft (stadium I-III) med mutasjoner i *PIK3CA, PIK3R1* og *PTEN,* som ble behandlet med 160 mg acetylsalisylsyre daglig i 3 år [6]. Forslagsstillerne viser ikke til noen kliniske studier for effekt av mutasjonsanalyse av *PIK3CA, PIK3R1* og *PTEN*. Vi har ikke gjort ytterligere søk etter kliniske primærstudier, hverken for behandling med acetylsalisylsyre, eller mutasjonstesting.

Vi har identifisert tre pågående kliniske studier, alle RCTer, som omhandler bruk av acetylsalisylsyre ved kolorektalkreft. To av disse gjennomføres blant annet i Norge, hvorav den ene er ALASCCA-studien som forslagsstiller henviser til. Vi har også identifisert to kliniske studier fra Kina som har til hensikt å undersøke mutasjonstesting, av bl.a. PIK3CA, ved ikke-småcellet lungekreft. Begge disse studiene ble første gang registrert i 2022 og var estimert til å ferdigstilles i 2023, selv status for begge fremdeles står som «recruiting». På grunn av mangelfull informasjon om disse to studiene, har vi valgt å ikke inkludere dem i listen nedenfor.

4.2 Pågående kliniske studier

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer	Tidsperspektiv resultater
Kolorektalkreft med mutasjoner i *PIK3CA, PIK3R1* og *PTEN, n=600*	Acetylsalisylsyre 160 mg daglig i 3 år	Placebo	Tid til tilbakefall Sykdomsfri overlevelse Totaloverlevelse	NCT02647099 ALASCCA Norden	Est. ferdig: 2026 Status: *active, not recruiting*
Dukes C kolorektalkreft, n=1857	Acetylsalisylsyre 200 mg daglig i 3 år	Placebo	Sykdomsfri overlevelse Totaloverlevelse	NCT00565708 ASCOLT Asia/Oseania	Est. ferdig: 2024 Status: *active, not recruiting*
Kolorektalkreft med levermetastaser, n=466	Acetylsalisylsyre 160 mg daglig i 3 år	Placebo	Sykdomsfri overlevelse Tid til tilbakefall Totaloverlevelse	NCT03326791 ASAC Skandinavia	Est. ferdig: 2026 Status: *active, not recruiting*

4.3 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering ***- nasjonalt/lokalt -***	Vi har identifisert én nasjonal metodevurdering som omhandler molekylære tester for deteksjon av PIK3CA mutasjoner blant menn og postmenopausale kvinner med HR+/HER2–, lokalavansert eller metastasert brystkreft [23]. Dette var en forenklet metodevurdering utført ved Folkehelseinstituttet (FHI) i 2022, av tilhørende diagnostikk som tillegg til metodevurdering basert på innsendt dokumentasjon (ved Statens legemiddelverk) om adjuvant behandling med alpelisib (ID2019_070) [23, 24]. Metodevurderingen fra FHI inkluderte tre studier som hadde undersøkt testing ved PCR og NGS, og som gav begrenset evidens for testenes nøyaktighet [23].
Metodevurdering / systematiske oversikt ***- internasjonalt -***	**Metodevurderinger** Vi har ikke identifisert noen internasjonale metodevurderinger som omhandler hverken behandling med acetylsalisylsyre for pasienter operert for tykktarmskreft (stadium II-III) eller endetarmskreft (stadium I-III) med *PIK3CA*, *PIK3R1* og *PTEN* genmutasjoner i tumor, eller mutasjonstesting av *PIK3CA*, *PIK3R1* og *PTEN* i tumor. Vi har imidlertid identifisert én metodevurdering fra Canada (2024) som omhandler vurdering av væskebiopsitesting ved bruk av DNA-paneler, inkludert *PIK3CA*, for personer med ikke-småcellet lungekreft [25]. Metodevurderingen inkluderte totalt 61 studier, hvorav 49 til kvantitativ analyse, og 23 omhandler bl.a. *PIK3CA* [25]. Vi har i tillegg identifisert én metodevurdering fra NICE basert

	på dokumentasjonspakke fra Novartis, for alpelisib for behandling av HR+/HER2–, avansert brystkreft med *PIK3CA* mutasjon [26], tilsvarende som de to norske metodevurderingene fra henholdsvis FHI og Statens legemiddelverk (ID2019_070) [23, 24]. Denne metodevurderingen virker imidlertid ikke å ha inkludert noe data knyttet til selve mutasjonstesting av *PIK3CA* [26]. **Systematiske oversikter** Vi har identifisert seks systematiske oversikter og metaanalyser fra 2014-2025 som omhandler behandling med acetylsalisylsyre ved kolorektalkreft [27-32]. Vi har også identifisert én systematisk oversikt og metaanalyse fra 2016 som omhandler behandling med acetylsalisylsyre ved ulike typer kreft, som bl.a. brystkreft, prostatakreft og kolorektalkreft [33]. I tillegg har vi identifisert en metaanalyse som omhandler diagnostisk nøyaktighet ved *PIK3CA*-mutasjonstesting av sirkulerende DNA ved brystkreft fra 2016 [34].
Metodevarsel	Det finnes flere metodevarsler og egnethetsvurderinger som omhandler en eller annen form for gentesting ved kreftbehandling, men vi har ikke identifisert noen som omhandler mutasjonstesting av spesifikt *PIK3CA, PIK3R1* og *PTEN* ved kolorektalkreft.

5. Referanser

1. UpToDate Lexidrug. *Aspirin: Drug information*. [Nettside] 2025 [cited 27.11.2025 27.11.2025]; Available from: https://www.uptodate.com/contents/aspirin-drug-information?search=acetylsalicylic%20acid&source=panel_search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1.
2. Arif, H. and S. Aggarwal, *Salicylic Acid (Aspirin)*. 2023, StatPearls Publishing: USA.
3. Liao, X., et al., *Aspirin use, tumor PIK3CA mutation, and colorectal-cancer survival.* N Engl J Med, 2012. **367**(17): p. 1596-606.
4. Liu, P., et al., *Targeting the phosphoinositide 3-kinase pathway in cancer.* Nat Rev Drug Discov, 2009. **8**(8): p. 627-44.
5. Cathomas, G., *PIK3CA in Colorectal Cancer.* Front Oncol, 2014. **4**: p. 35.
6. Martling, A., et al., *Low-Dose Aspirin for PI3K-Altered Localized Colorectal Cancer.* N Engl J Med, 2025. **393**(11): p. 1051-1064.
7. Wang, D. and R.N. DuBois, *The role of COX-2 in intestinal inflammation and colorectal cancer.* Oncogene, 2010. **29**(6): p. 781-788.
8. Wang, D., D. Xia, and R.N. Dubois, *The Crosstalk of PTGS2 and EGF Signaling Pathways in Colorectal Cancer.* Cancers (Basel), 2011. **3**(4): p. 3894-908.
9. Menter, D.G., R.L. Schilsky, and R.N. DuBois, *Cyclooxygenase-2 and cancer treatment: understanding the risk should be worth the reward.* Clin Cancer Res, 2010. **16**(5): p. 1384-90.
10. Wang, H., et al., *The role of PIK3CA gene mutations in colorectal cancer and the selection of treatment strategies.* Front Pharmacol, 2024. **15**: p. 1494802.
11. German, S., et al., *Carcinogenesis of PIK3CA.* Hered Cancer Clin Pract, 2013. **11**(1): p. 5.
12. Chalhoub, N. and S.J. Baker, *PTEN and the PI3-kinase pathway in cancer.* Annu Rev Pathol, 2009. **4**: p. 127-50.
13. Xie, H., Y. Li, and X. Li, *Cancer-Associated PIK3R1 Genetic Aberrations and Precision Medicine.* Int J Med Sci, 2025. **22**(12): p. 2932-2943.
14. Koveitypour, Z., et al., *Signaling pathways involved in colorectal cancer progression.* Cell Biosci, 2019. **9**: p. 97.
15. Nye metoder. *Alpelisib (Piqray) kombinasjonsbehandling med fulvestrant til postmenopausale kvinner, samt menn, med hormonreseptor (HR)-positiv, human epidermal vekstfaktorreseptor 2 (HER2)-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft med en PIK3CA-mutasjon* [Nettside] 2022 [cited 05.12.2025 05.12.2025]; Available from: https://www.nyemetoder.no/metoder/alpelisib-piqray/.
16. *Laboratorietjenester (OUS)*. Sunnsoft Publishing AS: Norge.
17. Felleskatalogen. *Albyl-E*. [Nettside] 2025 [cited 05.12.2025 05.12.2025]; Available from: https://www.felleskatalogen.no/medisin/albyl-e-orifarm-healthcare-545831?markering=0.
18. Kreftlex. *Kreft i tykktarm og endetarm*. [Nettside] [cited 27.11.2025 27.11.2025]; Available from: https://www.kreftlex.no/OmKreftlexMeny.
19. Nosho, K., et al., *PIK3CA mutation in colorectal cancer: relationship with genetic and epigenetic alterations.* Neoplasia, 2008. **10**(6): p. 534-41.
20. Armaghany, T., et al., *Genetic alterations in colorectal cancer.* Gastrointest Cancer Res, 2012. **5**(1): p. 19-27.
21. Cancer Registry of Norway, *Cancer in Norway 2024 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway*. 2025, Norwegian Institute of Public Health: Oslo.
22. Felleskatalogen. *Acetylsalisylsyre Actavis*. [Nettside] 2025 [cited 15.12.2025 15.12.2025]; Available from: https://www.felleskatalogen.no/medisin/acetylsalisylsyre-actavis-actavis-574064.
23. Flodgren, G., et al., *Molecular tests for detection of PIK3CA mutations in men and postmenopausal women with HR+/HER2–, locally advanced or metastatic breast cancer: A Health Technology Assessment*. 2022, Folkehelseinstituttet: Norge.
24. Statens legemiddelverk, *ID2019_070 Alpelisib (Piqray) i kombinasjon med fulvestrant for behandling av menn og postmenopausale kvinner med HR- positiv, HER2-negativ, PIK3CA-mutert, lokalavansert eller metastatisk brystkreft, etter sykdomsprogresjon etter endokrin behandling som monoterapi*. 2021, Statens legemiddelverk: Norge.
25. Ontario Health, *Plasma-Based Comprehensive Genomic Profiling DNA Assays for Non-Small Cell Lung Cancer: A Health Technology Assessment.* Ont Health Technol Assess Ser, 2024. **24**(8): p. 1-306.
26. National Institute for Health and Care Excellence, *Alpelisib in combination with fulvestrant for treating advanced hormone-receptor positive, HER2-negative, PIK3CA-mutated breast cancer* 2022, NICE: UK.
27. Lenz, G., et al., *Adjuvant Anti-Inflammatory Therapy in Postoperative Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials.* Clin Colorectal Cancer, 2025. **24**(4): p. 415-424.e2.
28. Li, P., et al., *Aspirin use after diagnosis but not prediagnosis improves established colorectal cancer survival: a meta-analysis.* Gut, 2015. **64**(9): p. 1419-25.
29. Lin, J.L., et al., *Relationship between aspirin use of esophageal, gastric and colorectal cancer patient survival: a meta-analysis.* BMC Cancer, 2020. **20**(1): p. 638.
30. Mädge, J.C., et al., *Meta-analysis of aspirin-guided therapy of colorectal cancer.* J Cancer Res Clin Oncol, 2022. **148**(6): p. 1407-1417.
31. Paleari, L., et al., *PIK3CA Mutation, Aspirin Use after Diagnosis and Survival of Colorectal Cancer. A Systematic Review and Meta-analysis of Epidemiological Studies.* Clin Oncol (R Coll Radiol), 2016. **28**(5): p. 317-26.
32. Ye, X.F., et al., *Relationship between aspirin use after diagnosis of colorectal cancer and patient survival: a meta-analysis of observational studies.* Br J Cancer, 2014. **111**(11): p. 2172-9.

33. Elwood, P.C., et al., *Aspirin in the Treatment of Cancer: Reductions in Metastatic Spread and in Mortality: A Systematic Review and Meta-Analyses of Published Studies.* PLoS One, 2016. **11**(4): p. e0152402.
34. Zhou, Y., et al., *Diagnostic Accuracy of PIK3CA Mutation Detection by Circulating Free DNA in Breast Cancer: A Meta-Analysis of Diagnostic Test Accuracy.* PLoS One, 2016. **11**(6): p. e0158143.

6. Versjonslogg

ID2025_087 PIK3CA, PIK3R1 og PTEN-mutasjonstesting av personer operert for tykk- og endetarmskreft for vurdering av adjuvant behandling med acetylsalisylsyre

6.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
15.12.2025	Laget metodevarsel
Klikk eller trykk for å skrive inn en dato.	[Skrive hva som er gjort nytt]
Klikk eller trykk for å skrive inn en dato.	[Skrive hva som er gjort nytt]

Beskrivelse: Kan skrive inn dato for hver endring i dokumentet.

HELSE SØR-ØST

Innspill til Nye metoder fra ansatte i spesialisthelsetjenesten

Nye metoder innhenter innspill fra fagmiljøer i helseforetakene og fra Legeforeningens fagmedisinske foreninger for å hjelpe Bestillerforum for nye metoder med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på og hvilken type metodevurdering det er mest hensiktsmessig å gi oppdrag om.

Innspillet blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum som blir publisert på nyemetoder.no. Husk derfor å ikke inkludere taushetsbelagte opplysninger, som for eksempel avtalepriser eller informasjon som kan spores til enkeltpasienter. Husk å fylle ut hele spørsmål 6 og 7.

Det er behov for korte og konsise innspill fra avdelinger/fagmiljøer.

Metode - fyll ut ID-nummer (ID2025_xxx)

ID2025_087 PIK3CA, PIK3R1 og PTEN-mutasjonstesting av personer operert for tykk- og endetarmskreft for vurdering av adjuvant behandling med acetylsalisylsyre

Spørsmål	Faglige innspill
1. Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	Ikke relevant for PAT.
2. Plass i norsk klinisk praksis - Er det klinisk behov for metoden? - Vil legemiddelet/det medisinske utstyret i metoden bli brukt i stedet for annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme i tillegg til dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	Ikke relevant for PAT.
3. Pasientpopulasjonen i Norge - Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Hvis alle pasienter med lokalisert sykdom med den aktuelle diagnosen blir inkludert vil det bli ca. ?3000? ekstra analyser i Norge per år.

4. Andre forhold - Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	Enhet for solide svulster, molekylær patologi i Avdeling for patologi, OUS har fra tidligere satt opp et panel (OCCRA = Oncomine Childhood Cancer Research Assay) hvor alle disse gener (PIK3CA, PIK3R1 og PTEN) er inkludert. Vi trenger derfor ikke ha en implementeringsfase for å få opp analysen. Her er det mere spørsmål om oppskalering og hvor stort volum av analyser det vil bli. Analysen er kostbar.
5. For metoder som ikke er legemidler (medisinsk utstyr/prosedyrer) - Er du kjent med om det finnes leverandører av tilsvarende metoder/utstyr?	Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.

6. Interesser og eventuelle interessekonflikter

Beskriv relasjoner eller aktiviteter som kan påvirke, påvirkes av eller oppfattes av andre å ha betydning for den videre håndteringen av metoden som det gis innspill på (for eksempel: økonomiske interesser i saken, oppdrag eller andre bindinger).

Kommentar: Det er bra at avdelinger som skal gjøre de nødvendige analysene blir forespurt om dette på forhånd. Det kan være behov for flere ansatte/MTU/vareinnkjøp ved oppskalering av en analyse.

7. Avsender av faglig innspill

Sykehus	Oslo universitetssykehus
Avdeling	Avd. for patologi
Representert ved: Fagperson (navn og stilling)	Avdelingsleder Bodil Bjerkehagen
Jeg er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet på nyemetoder.no (kryss av):	☒
Jeg har fylt ut hele punkt 6 «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av):	☒

HELSE SØR-ØST

Innspill til Nye metoder fra ansatte i spesialisthelsetjenesten

Nye metoder innhenter innspill fra fagmiljøer i helseforetakene og fra Legeforeningens fagmedisinske foreninger for å hjelpe Bestillerforum for nye metoder med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på og hvilken type metodevurdering det er mest hensiktsmessig å gi oppdrag om.

Innspillet blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum som blir publisert på nyemetoder.no. Husk derfor å ikke inkludere taushetsbelagte opplysninger, som for eksempel avtalepriser eller informasjon som kan spores til enkeltpasienter. Husk å fylle ut hele spørsmål 6 og 7.

Det er behov for korte og konsise innspill fra avdelinger/fagmiljøer.

Metode - fyll ut ID-nummer (ID2025_xxx)

ID2025_087

Spørsmål	Faglige innspill
1. Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	Kjemoterapi, CAPOX eller FOLFOX er standard behandling. ALASCCA stuiden viste at Aspirin 160 mg x 1 daglig i tre år, startet innen tre måneder etter kirurgi (med eller uten standard adjuvant kjemoterapi), reduserte residivforekomsten signifikant sammenlignet med placebo; hazard ratio for residiv lå rundt 0,5–0,6 både for PIK3CA-hotspotmutasjoner og for øvrige PI3K-pathway–alterasjoner.
2. Plass i norsk klinisk praksis - Er det klinisk behov for metoden? - Vil legemiddelet/det medisinske utstyret i metoden bli brukt i stedet for annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme i tillegg til dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	Ja, absolutt, det er en billig medisin, som kan redusere forekomsten av tilbakefall Vil som oftest bli brukt i tillegg til standard kjemoterapi. Se data fra ALASCCA ovenfor
3. Pasientpopulasjonen i Norge - Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	I 2024 ble det registrert om lag 5 000 nye tilfeller av tykk- og endetarmskreft i Norge. Omtrent 70–75% av disse har ikke-metastatisk sykdom ved diagnose, altså rundt 3 500–3 800 pasienter i stadium I–III. I ALASCCA ble PI3K-pathway-alterasjoner (PIK3CA, PIK3R1, PTEN m.fl.) påvist hos cirka 37–40% av pasientene med lokalisert

	kolorektal kreft. Overført direkte til norske tall gir dette om lag 1 300–1 500 stadium I–III-pasienter årlig med slike alterasjoner.
4. Andre forhold - Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	Alvorlige bivirkninger, særlig blødningsrelaterte, var hyppigere med aspirin (omtrent 17% vs 12%), men uten signifikant oversykelighet, dette vurderes som akseptabel toksisitetsprofil sett opp mot en meningsfull reduksjon i residiv og potensiell gevinst i totaloverlevelse.
5. For metoder som ikke er legemidler (medisinsk utstyr/prosedyrer) - Er du kjent med om det finnes leverandører av tilsvarende metoder/utstyr?	N/A

6. Interesser og eventuelle interessekonflikter
Beskriv relasjoner eller aktiviteter som kan påvirke, påvirkes av eller oppfattes av andre å ha betydning for den videre håndteringen av metoden som det gis innspill på (for eksempel: økonomiske interesser i saken, oppdrag eller andre bindinger).
Ingen

7. Avsender av faglig innspill	
Sykehus	Oslo Usniversitetssykeshus
Avdeling	Avdeling for kreftbehandling
Representert ved: Fagperson (navn og stilling)	Tor Magnus Smedman, overlege , PhD
Jeg er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet på nyemetoder.no (kryss av):	☒
Jeg har fylt ut hele punkt 6 «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av):	☒

Innspill til Nye metoder fra ansatte i spesialisthelsetjenesten

Nye metoder innhenter innspill fra fagmiljøer i helseforetakene og fra Legeforeningens fagmedisinske foreninger for å hjelpe Bestillerforum for nye metoder med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på og hvilken type metodevurdering det er mest hensiktsmessig å gi oppdrag om.

Innspillet blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum som blir publisert på nyemetoder.no. Husk derfor å ikke inkludere taushetsbelagte opplysninger, som for eksempel avtalepriser eller informasjon som kan spores til enkeltpasienter. Husk å fylle ut hele spørsmål 6 og 7.

Det er behov for korte og konsise innspill fra avdelinger/fagmiljøer.

Metode - fyll ut ID-nummer (ID2025_xxx)

ID2025_087 PIK3CA, PIK3R1 og PTEN-mutasjonstesting av personer operert for tykk- og endetarmskreft for vurdering av adjuvant behandling med acetylsalisylsyre.

Spørsmål	Faglige innspill
1. Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	-Metoden vil innebære utvidet indikasjon for adjuvant medikamentell behandlig etter operasjon for tykk-og endetramskreft sammenlignet med dagen praksis. Per i dag får kun pasienter med high-risk stadium 2 og stadium 3 adjuvant behandling i form av kjemoterapi (som de vil fortsette å få). For endetarmskreft er det kun de som ikke fikk strålebehandling før operasjonen som er aktuelle for adjuvant behandling per i dag. -Placebo er adekvat komparator.
2. Plass i norsk klinisk praksis - Er det klinisk behov for metoden? - Vil legemiddelet/det medisinske utstyret i metoden bli brukt i stedet for annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme i tillegg til dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	-Det er absolutt behov for å redusere risiko for tilbakefall og/eller spredning for disse pasientene da metastatisk sykdom reduserer mulighet for kurasjon betydelig. -Behandlingen vil komme i tillegg til dagens behandling. Den foreslåtte metoden vil innebære et utvidet behandlingstilbud og halvvere risikoen for

	tilbakefall av kreftsykdom for de aktuelle pasientene.
3. Pasientpopulasjonen i Norge - Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Basert på antall nydiagnostiserte pasienter med lokalisert tykk-og endetarmskreft per år, vil behandlingen kunne være aktuell for opp mot ca 1200 pasienter/år. Men obs at pasienter over 80 år ikke var inkluderte i studien (N Engl J Med 2025;393:1051-6).
4. Andre forhold - Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	Det er viktig at man i tillegg til å vurdere risiko vs nytte av den foreslåtte behandlingen også vurderer hvordan aktuelle mutasjonstesting skal innføres, gjennomføres og finansieres da det vil gjelde ca 3500 pasienter per år og det per i dag ikke er etablert praksis å teste for de relevante mutasjonene i den aktuelle pasientpopulasjonen.
5. For metoder som ikke er legemidler (medisinsk utstyr/prosedyrer) - Er du kjent med om det finnes leverandører av tilsvarende metoder/utstyr?	Se punkt 4.

6. Interesser og eventuelle interessekonflikter

Beskriv relasjoner eller aktiviteter som kan påvirke, påvirkes av eller oppfattes av andre å ha betydning for den videre håndteringen av metoden som det gis innspill på (for eksempel: økonomiske interesser i saken, oppdrag eller andre bindinger).

Ingen relevante interessekonflikter.

7. Avsender av faglig innspill

Sykehus	Haukeland Universitetssjukehus
Avdeling	Kreftklinikken
Representert ved: Fagperson (navn og stilling)	Inger Marie Løes, Overlege PhD
Jeg er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet på nyemetoder.no (kryss av):	☒

Jeg har fylt ut hele punkt 6 «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av):	☒

Innspill til Nye metoder fra ansatte i spesialisthelsetjenesten

Nye metoder innhenter innspill fra fagmiljøer i helseforetakene og fra Legeforeningens fagmedisinske foreninger for å hjelpe Bestillerforum for nye metoder med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på og hvilken type metodevurdering det er mest hensiktsmessig å gi oppdrag om.

Innspillet blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum som blir publisert på nyemetoder.no. Husk derfor å ikke inkludere taushetsbelagte opplysninger, som for eksempel avtalepriser eller informasjon som kan spores til enkeltpasienter. Husk å fylle ut hele spørsmål 6 og 7.

Det er behov for korte og konsise innspill fra avdelinger/fagmiljøer.

Metode - fyll ut ID-nummer (ID2025_xxx)

ID2025_087

Spørsmål	Faglige innspill
1. Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	Kreftgenomikk (SKG) uttaler seg om gentesting for denne indikasjonen. Sidan denne metoden omhandlar mutasjonstesting så uttaler vi oss om kva som blir utført av molekylær testing for colorectal cancer i stadium I, II og III: Pr i dag blir det IKKJE utført somatisk (genendringar som ikkje er i kimbane) gentesting untanom MSI/MMR-status for denne diagnosegruppa som ledd i utgreiing. PIK3CA, PIK3R1 og PTEN analyse vil såleis utløyse omfattande genanalyser som ikkje er ikkje utført på denne diagnosegruppa per i dag.
2. Plass i norsk klinisk praksis - Er det klinisk behov for metoden? - Vil legemiddelet/det medisinske utstyret i metoden bli brukt i stedet for annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme i tillegg til dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	Kreftgenomikk (SKG) har ingen innspel til den kliniske nytten av bruk av aspirin i diagnosegruppa då dette er utanfor vårt kompetansefelt. Vi kjem med innspel på gentestinga som krevst for å identifisere dei nødvendige genendringane i PIK3CA, PIK3R1 og PTEN (som publisert i ALASCCA-studien, Martling m.fl 2025). For å dekke dei relevante endringane som skildra i ALASCCA-studien ved bruk av etablerte metoder, må eit stort genpanel (~500 gen) brukast.Dei mindre genpanela (~50 gen) som blir brukt i sjukehuslaboratoria i

	Helse Vest i dag dekker ikkje heile PIK3CA og har ikkje PIK3R1 inkludert, og vil difor berre kunne påvise om lag halvparten av genendringane. Stort genpanel (TSO500) er implementert ved SKG Haukeland Universitetssjukehus (HUS). Laboratoria i Helse Stavanger, Helse Førde og Helse Fonna har ikkje tilsvarande stort panel implementert pr i dag. Ved HUS er maksimal kapasitet på stort genpanel per i dag 8 prøver pr veke. Den føreslåtte metoden vil kreve dobling av kapasitet dersom HUS skal også utføre analyse for Helse Førde og Helse Fonna og evt Helse Stavanger dersom dei ikkje etablerer tilbud. Per i dag har SKG ikkje kapasitet til å ta unna denne auken, men har ein plan for korleis kapasiteten kan oppskalerast: Før laboratoriet klarer å ta unna denne auken så må analysen implementerast på større sekvenator (instrument), ny metode implementerast på to pipetteringsroboter og nok personale med kompetanse til tolking av resultat må vere på plass. Store genpanel har lenger svartid enn mindre panel, men svar på gentest innan 12 veker etter operasjon meiner SKG at vi skal kunne imøtekome. Implementering og analyse av store genpanel er resurrskrevande. Dyre reagens, instrument med høg kapasitet, automatisering ved hjelp av piptteringsrobotar, datalagring og auka tal på personale med spisskompetanse vil krevje betydelege ressursar og tid å få på plass. Laboratoria er per i dag svært pressa på ressursar. Tolking av resultat frå store genpanel krev spisskompetanse. Etter det SKG kjenner til er det per i dag berre SKG av rutinelaboratoria i Helse Vest som har kompetanse og erfaring til slik tolking. Oppsummert: Sjukehuslaboratoria i Helse Vest kan per desember 2025 ikkje levere fullverdig analyse av PIK3CA, PIK3R1 og PTEN med det omfanget som den føreslåtte metoden krev. Fullverdig tilbod med høg nok kapasitet vil tidlegast kunne vere på plass i andre kvartal 2026 ved HUS. Implementering av

	denne metoden med gentesting vil føre til auka behov ressursar for dei aktuelle laboratoria då prøveomfanget blir nær dobla samanlikna med situasjonen per i dag.
3. Pasientpopulasjonen i Norge - Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Nyleg diagnostisert CRC stadium I, II og III vil vere omtreng 1200 pr år nasjonalt. I Helse Vest tilsvarer dette 596 pr år og i Helse Bergen 248 pr år.
4. Andre forhold - Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	Store genpanel er ressurskrevande, krev spisskompetanse for tolking av data (bioinformatikk og molekylærbiologi) og har høg kostnad.
5. For metoder som ikke er legemidler (medisinsk utstyr/prosedyrer) - Er du kjent med om det finnes leverandører av tilsvarende metoder/utstyr?	Ikkje aktuelt

6. Interesser og eventuelle interessekonflikter

Beskriv relasjoner eller aktiviteter som kan påvirke, påvirkes av eller oppfattes av andre å ha betydning for den videre håndteringen av metoden som det gis innspill på (for eksempel: økonomiske interesser i saken, oppdrag eller andre bindinger).

Innspelsytar representerer diagnostisk laboratorium som utfører både store og mindre genpanel.
Elles ingen interessekonflikter.

7. Avsender av faglig innspill

Sykehus	Haukeland universitetssjukehus
Avdeling	Kreftgenomikk (SKG)
Representert ved: Fagperson (navn og stilling)	Mette P. Myklebust, molekylærbiolog , PhD.
Jeg er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet på nyemetoder.no (kryss av):	☒
Jeg har fylt ut hele punkt 6 «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av):	☒

Innspill til Nye metoder fra Legeforeningens fagmedisinske foreninger

Nye metoder innhenter innspill fra fagmiljøer i helseforetakene og fra Legeforeningens fagmedisinske foreninger for å hjelpe Bestillerforum for nye metoder med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på og hvilken type metodevurdering det er mest hensiktsmessig å gi oppdrag om.

Innspillet blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum som blir publisert på nyemetoder.no. Husk derfor å ikke inkludere taushetsbelagte opplysninger, som for eksempel avtalepriser eller informasjon som kan spores til enkeltpasienter. Husk å fylle ut hele spørsmål 6 og 7.

Det er behov for korte og konsise innspill fra avdelinger/fagmiljøer.

Metode - fyll ut ID-nummer (ID2025_xxx)

ID2025_087

Spørsmål	Faglige innspill
1. Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.
2. Plass i norsk klinisk praksis - Er det klinisk behov for metoden? - Vil legemiddelet/det medisinske utstyret i metoden bli brukt i stedet for annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme i tillegg til dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.
3. Pasientpopulasjonen i Norge - Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.

4. Andre forhold - Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.
5. For metoder som ikke er legemidler (medisinsk utstyr/prosedyrer) - Er du kjent med om det finnes leverandører av tilsvarende metoder/utstyr?	Det bør kartlegges om patologilaboratoriene har nødvendig utstyr og kompetanse til å utføre PIK3CA, PIK3R1 og PTEN-mutasjonsundersøkelser. Undersøkelsene av tumorvev vil være i et relativt stort omfang. Det er viktig at Patologilaboratiene er istand til å møte dette behovet eller finner løsninger for å få utført undersøkelsene ved annet sykehus.

6. Interesser og eventuelle interessekonflikter

Beskriv relasjoner eller aktiviteter som kan påvirke, påvirkes av eller oppfattes av andre å ha betydning for den videre håndteringen av metoden som det gis innspill på (for eksempel: økonomiske interesser i saken, oppdrag eller andre bindinger).

Ingen

7. Avsender av faglig innspill

Fagmedisinsk forening	Den Norske Patologforening
Navn, stilling og arbeidsplass	Lars Gustav Lyckander, overlege, Akershus Universitetssykehus Leder Den Norske Patologforening
Jeg er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet på nyemetoder.no (kryss av):	☒
Jeg har fylt ut hele punkt 6 «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av):	☒

NYE METODER

Saksnummer 010-26 Oppsummering fra sekretariatet

Forslag: ID2024_079 Sacituzumabgovitekan (Trodelvy) til behandling av inoperabel eller metastatisk HR+, HER2-negativ (0/<1+) brystkreft hos voksne pasienter som tidligere har mottatt endokrinbasert behandling og minst to ytterligere systemiske behandlinger for metastatisk sykdom.

Kommentar fra sekretariatet for Nye metoder:

- Det foreligger en metodevurdering og beslutning fra Beslutningsforum som dekker hele indikasjonen som er søkt om til EMA (ID2023_026). Metoden ble besluttet ikke innført (mai 2024).
- Fagmiljø sendte inn forslag om en ny metodevurdering for en undergruppe pasienter første gang i november 2024. Bestillerforum for nye metoder ga den gangen ikke oppdrag om en ny metodevurdering med bakgrunn i at Bestillerforum ikke var kjent med at det foreligger nye data som tilsier større nytte eller høyere alvorlighet for undergruppen som er foreslått (metode ID2024_079), enn det som er lagt til grunn i metodevurderingen for hele indikasjonen (ID2023_026). Bestillerforum for nye metoder vurderte at en ny metodevurdering for undergruppen ikke vil kunne endre gjeldende beslutning i Beslutningsforum for nye metoder, gitt prisnivået leverandøren har valgt for Trodelvy
- Fagmiljø sender nå inn et nytt forslag om en ny metodevurdering av samme undergruppe november 2025.

Kort om metoden fra forslaget:

- Forslagsstiller er Norsk Bryst Cancer Gruppe (NBCG)/ Oslo Universitetssykehus.
- Metoden er vurdert for hele HR-positiv, HER2-negativ brystkreftpopulasjonen (ID2023_026)
- Ny vurdering ønskes for undergruppen HR-positiv, HER2-negativ som ikke er HER2-low (ca. 1/3 av opprinnelig populasjon).
- Norsk Brystkreftgruppe foreslår ny metodevurdering med bakgrunn i et medisinsk behov. To fase 3-studier (TROPICS-02 og EVER-132-002) viser betydelig bedre progresjonsfri og total overlevelse med Sacituzumab govitekan (SG) sammenlignet med standard cellegift. Behovet gjelder pasienter som ikke er kandidater for trastuzumab deruxtecan (HER2-low), slik at hele HR-positive, HER2-negative populasjonen får tilgang til effektiv behandling.
- Ingen godkjente antistoff-cellegiftkonjugater for HR-positiv, HER2-negativ (no low/0) brystkreft i offentlig helsevesen.
- Pasientene får i dag standard cellegiftbehandling.
- SG kan forlenge levetiden med 3–6 måneder (basert på studier).
- Om metoden erstatter eller kommer i tillegg til dagens behandling er usikkert – avhenger av respons og pasientens helsetilstand.
- Metoden er allerede innført i det offentlige helsesystem for behandling av trippel negativ metastatisk brystkreft, den er således innarbeidet.
- Pasienter som ikke har nytte av behandlingen avslutter raskt. Ca. 30 % stopper etter rundt 3 måneder (TROPICS-02).

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF:

- Sykehusinnkjøp HF har gitt tilbakemelding om at metoden ikke er egnet for tidlig faglig vurdering.

Egnethetsvurdering fra Direktoratet for medisinske produkter (vedlagt):

- Aktuell indikasjonsutvidelse for Trodelvy (hormonreseptor (HR)-positiv, HER2-negativ metastatisk brystkreft) fikk markedsføringstillatelse i Norge og Europa 22.06.2023. Forslaget omhandler en undergruppe av pasientene dekket av denne indikasjonen
- Aktuell indikasjon:
    - Monoterapi hos voksne med inoperabel eller metastatisk HR-positiv, HER2-negativ brystkreft som har fått endokrinbasert behandling og minst 2 ytterligere systemiske behandlinger i avansert setting.
    - HER2-negativitet er i preparatomtalen definert som IHC 0, IHC 1+ eller IHC 2+ i kombinasjon med ISH-.
    - Forslaget gjelder for en undergruppe av denne populasjonen, der HER2-negativitet er definert ved IHC 0/<1+.
- DMP har tidligere vurdert sacituzumabgovitekan – Trodelvy (SG) for en bredere pasientgruppe med avansert HR-positiv, HER2-negativ brystkreft, men metoden ble ikke innført fordi prisen ble vurdert som for høy i forhold til nytten.
- Forslaget er hovedsakelig begrunnet i det medisinske behovet for tilgang til behandling med et antistoff-legemiddelkonjugat (ADC) for den aktuelle undergruppen. Dagens behandling for undergruppen er standard cellegift, mens resterende pasientgruppe omfattet av indikasjonsordlyden klassifiseres som HER2-lave, og har således tilgang på behandling med en annen ADC, T-DXd (Enhertu) i tidligere behandlingslinjer (ID2022_123). DMP har nylig ferdigstilt en metodevurdering for T-DXd som også omfatter HER2-ultralave pasienter (ID2024_061), men beslutning om innføring foreligger ikke enda.
- Forslagsstiller viser også til kliniske data som ikke inngikk i den opprinnelige metodevurderingen; data fra den asiatiske registreringsstudien EVER-021.
- **Vurdering fra DMP:**
    - DMP viser til tidligere egnethetsvurderinger hvor både foreslått undergruppe og relevans av EVER-02 er omtalt/ vurdert.
    - DMP fremholder at den europeiske registreringsstudien som ligger til grunn for opprinnelig metodevurdering, TROPICS-02, er en studie av god kvalitet i en relevant pasientpopulasjon. Det er positivt at SG også har vist effekt i en asiatisk populasjon i EVER-02. Dette støtter opp om dataene for effekt og sikkerhet som fra før foreligger for europeisk/amerikansk populasjon og som lå til grunn ved metodevurderingen.
    - DMP vurderer at pasientpopulasjonen i TROPICS-02, som inkluderer pasienter fra Nord-Amerika og Europa, er mer representativ for en norsk pasientpopulasjon enn EVER-02, som utelukkende inkluderer pasienter fra Kina, Sør-Korea og Taiwan *(se detaljer i egnethetsvurderingen).*
    - DMP anerkjenner at en helseøkonomisk analyse basert på et samlet datasett av data fra TROPICS-02 og EVER-02 sannsynligvis vil redusere kostnadseffektivitetsratioen (IKER) noe, sammenlignet med IKER estimert i den gjennomførte metodevurderingen. TLV i Sverige har lagt ovennevnte metaanalyse til grunn for sin metodevurdering, og har konkludert med en QALY-gevinst som er 0,06 QALY høyere enn DMP har estimert i sin analyse (ikke justert for ulik diskonteringsrate). TLV viser også i en scenarioanalyse at IKER basert på kun TROPICS-02 er høyere enn basert på det samlede datasettet. DMP påpeker at selv dersom samme QALY-gevinst som i den svenske vurderingen legges til

grunn i DMPs analyse, er IKER fortsatt høy (om lag 2,7 millioner per QALY i analysen med maksimal AUP uten mva.).
    - DMP har skrevet om helseøkonomiske vurderinger i andre land - *se egnethetsvurderingen.*
    - DMP viser til tidligere vurderinger av foreslått undergruppe, og fremholder at de ikke kjenner til at det foreligger data som tilsier ulik alvorlighet eller nytte av behandlingen for undergruppen sammenlignet med totalpopulasjonen som lå til grunn i den gjennomførte metodevurderingen.
    - DMP er likevel enig i betraktningen om at det medisinske behovet for tilgang til et antistoff-legemiddelkonjugat kan være større hos undergruppen enn hos gruppen som helhet, gitt at majoriteten av pasientene som faller inn under markedsført indikasjon for SG vil ha tilgang til behandling med T-DXd (Enhertu) i norsk klinisk praksis. En avgrensning til undergruppen vil redusere pasientantallet aktuell for behandling med SG betydelig, sammenlignet med hva som ble estimert i ID2023_026. Omtrent 65 % HR+, HER2-negative pasienter er HER2-lave (Nye Metoder ID2022_123) og har dermed tilgang til behandling med T-DXd.
- **Anbefaling fra DMP:** DMP har opplyst saken i egnethetsvurderingen, tidligere metodevurdering og egnethetsvurdering. Forslaget beskriver et medisinsk behov. DMP anbefaler at videre saksgang diskuteres i Bestillerforum.

Innspill – innspillene er vedlagt

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:
- Helse Midt-Norge RHF: Ingen innspill.
- Helse Nord RHF: Ingen innspill.
- Helse Sør-Øst RHF: Ingen innspill.
- Helse Vest RHF: 2 innspill.

Innspill fra fagmedisinsk forening (FMF):
- Ingen innspill.

Innspill fra Helsedirektoratet:
Divisjon spesialisthelsetjenester og internasjonalt samarbeid: Handlingsprogrammet for brystkreft kan bli påvirket.

Divisjon helseøkonomi og personell: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene 01.06.2021.

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 forslagsstiller kjent med dokumentet Veiledende kriterier for håndtering av medisinsk utstyr i Nye metoder (link) (kryss av): ☐

Opplysninger om forslagsstiller

Navn/kontaktperson	Bjørn Naume (leder NBCG, overlege/professor OUS)
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Norsk brystkreftgruppe (NBCG)/Oslo Universitetssykehus
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	bna@ous-hf.no
Dato for innsending av forslag	03.11.25

Opplysninger om metoden som foreslås

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*
   *Denne kan endres under den videre behandlingen i systemet for Nye metoder:

   Sacituzumabgovitekan (Trodelvy) til behandling av inoperabel eller metastatisk HR+, HER2-negativ (0/<1+) brystkreft hos voksne pasienter som tidligere har mottatt endokrinbasert behandling og minst to ytterligere systemiske behandlinger for metastatisk sykdom

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

   Metoden er allerede vurdert for hele populasjonen av hormonreseptor (HR) positiv HER2 negativ brystkreft, kfr metodevurderingen D2023_026, i tillegg sendt inn som forslag 19.11.24 og vurdert i Bestillerforum, referanse ID2024_079. Det foreslås er en ny vurdering av medikamentet for den spesifikke undergruppe av HR positive HER2 negative pasienter som er ikke er HER2-lav (i.e. HER2-low), som utgjør en tredjedel av den opprinnelige metodevurderingens populasjon.

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

Metodevurdering ID2023_026 fikk ikke godkjenning i Beslutningsforum for bruk til brystkreftpasienter i Norge. Følgende beslutning ble publisert 27.05.24. *Sacituzumabgovitekan (Trodelvy) innføres ikke til behandling av voksne pasienter med inoperabel eller metastatisk hormonreseptor (HR)-positiv, HER2-negativ brystkreft som har fått endokrinbasert behandling og minst to ytterligere systemiske behandlinger i avansert setting.*

Det er ikke tilbudt en pris som er rimelig i forhold til dokumentert nytte.

Det ble den 19.11.24 foreslått ny metodevurdering for undergruppen med inoperabel eller metastatisk HR+, HER2-negativ (0/<1+) brystkreft hos voksne pasienter som tidligere har mottatt endokrinbasert behandling og minst to ytterligere systemiske behandlinger for metastatisk sykdom. Bestillerforum for nye metoder vurderte da at en ny metodevurdering for undergruppen ikke vil kunne endre gjeldende beslutning i Beslutningsforum for nye metoder, gitt prisnivået leverandøren har valgt for Trodelvy. Men det ble oppfordret til forhandlinger om pris med leverandøren.

På vegne av Norsk brystkreftgruppe foreslås ny metodevurdering nå, da det er et helt klart medisinsk behov for innføringen av metoden i Norge. Det viktigste kliniske dokumentasjonsgrunnlaget (nevnt under) er uendret siden 19.11.24. Men det oppfattes viktig og riktig at begge de nevnte studiene under, er med i vurderingsgrunnlaget.

Det foreligger nå to fase 3 studier som bekrefter en klar bedring i progresjonsfri overlevelse og også totaloverlevelse ved bruk av Sacituzumab govitekan (SG) sammenlignet med bruk av standard behandling (vanlig cellegift): TROPICS-02 med siste resultater fra 2023 og EVER-132-002 studien med resultater publisert i 2024. EVER studien bekrefter resultatene fra den første studien, men i tillegg tydeliggjør effektene på totaloverlevelse (median 6 mnd bedring).

Samtidig vil mange av pasientene som kunne vært kandidater til å motta SG i Norge, allerede ha tilgang til behandling med et annet antistoff cellegiftkonjugat: trastuzumab deruxtecan, som følge av at de utrykker HER2 i lavt nivå (HER2 low, som er en stor undergruppe av de HER2-negative). Denne behandling er godkjent i Nye Metoder og vil bli benyttet for denne gruppen, som utgjør cirka 65% av de HER2 negative pasienter som opprinnelig ble metodevurdert. Behandlingen har vist god effekt. Vi vet foreløpig minimalt om effektene av å benytte disse to ADC behandlinger i sekvens, og så langt taler data på at effekten er begrenset.

Ut fra dagens kunnskap og behandlingsmuligheter er det derfor av stor betydning å få vurdert innføring av behandlingen med SG for pasientene som ikke er kandidater for T-Dxd. En slik avgrensning vil redusere antallet som er aktuelle for behandlingen i betydelig grad i forhold til opprinnelig metodevurdering og samtidig sikre at hele populasjonen av HR positive HER2 negative pasienter får mulighet for å oppnå de meget positive nytteeffektene av en av de to behandlingene med antistoff cellegiftkonjugat i forhold til standard cellegift.

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.*

Vurdering av effekter av/innføring av sazituzumab govitecan (SG) for HR positive HER2 negative pasienter (no-low/0), sammenlignet med standard cellegift.

Endepunkt: Totaloverlevelse

*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?)

Det finnes ingen godkjente antistoff-cellegiftkonjugater for pasientene med HR positiv HER2 negativ (no low/0) brystkreft til bruk i det offentlige helsesystem i dag. Pasientene aktuelle for SG vil i dag tilbys standard cellegiftbehandling i tråd med nasjonalt handlingsprogram. Metoden vil forlenge levetiden for pasientene med 3-6 måneder (ut fra de foreliggende studier). Hvorvidt metoden vil erstatte eller komme i tillegg til dagens tilbud er vanskelig å besvare eksakt. Men erfaringene ved brystkreftbehandling er at antall «behandlingslinjer» kan øke men ikke nødvendigvis øker ved nye tilbud. Dette avhenger av vurderingen av om det er respons på spesielt den siste behandlingen som gis før vurdering av neste medikament, - i kombinasjon med pasientens generelle tilstand/sykelighet/skrøpelighet.

6. Forslaget gjelder:

	Ja	Nei
En metode som er aktuell for spesialisthelsetjenesten	☒	☐
En 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	☐	☐
Revurdering/utfasing av en metode som er tatt i bruk i klinisk praksis	☐	☒

Eventuelle kommentarer til bruken av metoden:

Metoden er allerede innført i det offentlige helsesystem for behandling av trippel negativ metastatisk brystkreft, den er således innarbeidet.

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:

Vil komme inn under vanlig finansieringsordning for legemidler i spesialisthelsetjenesten

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

Ja	Nei
☒	☐

Angi eventuelt hvilke og kommenter eventuelt behov for endringer:

Metoden er omtalt i dagens versjon av handlingsprogrammet og har følgende konklusjon i og med at vi ikke har tillatelse til å «anbefale» uten godkjenning i Nye Metoder: *Det er således klar nytteeffekt av sacituzumab-govitecan og behandlingen er spesielt interessant for pasienter som ikke kan tilbys T-DXd, dvs HER2 neg («no low») pasienter.* NBCG, som er faggruppen som er ansvarlig for innholdet i handlingsprogrammet, mener at medikamentet bør anbefales. Ved godkjenning i Nye Metoder vil handlingsprogrammet endres fra omtale med effektvurdering til omtale med anbefaling.

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?)

Brystkreft

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

Tilstanden er alvorlig – ikke kurabel.

Forventet effekt

Forlenget overlevelse opp mot 6 måneder

Sikkerhet og bivirkninger

Er allerede vurdert i andre metodevurderinger. Ingen nye forhold som her er av betydning.

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

50 - 100 pasienter i Norge hvert år.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Begrenset, da pasienter som ikke har nytte av behandlingen kun vil få behandling i kort tid før manglende effekt påvises og aktuelle pasient vil slutte med behandlingen (ut fra TROPICS-02 studien vil ca 30% avslutte behandlingen etter ca 3 mnd).

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

- Metodevurdering ID2023_026
- Metodevurdering ID2021_078
- Rugo et al., Overall survival with sacituzumab govitecan in hormone receptor-positive and human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer (TROPiCS-02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet 2023; 402:1423-33. https://doi.org/10.1016/ S0140-6736(23)01245-X
- Xu et al., Sacituzumab govitecan in HR+HER2− metastatic breast cancer: the randomized phase 3 EVER-132-002 trial. Nature Medicine, 01 October 2024; https://www.nature.com/articles/s41591-024-03269-z

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

Gilead

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

Har markedsføringstillatelse

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

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.)

Ingen

Direktoratet for medisinske produkter

Egnethetsvurdering	
ID-nummer	**ID2024_079 revurdering for undergruppe**
Handelsnavn (virkestoff)	Trodelvy (Sacituzumabgovitecan)
Virkningsmekanisme	Sacituzumabgovitekan (SG) består av et antistoff bundet til legemiddelet SN-38 via en linker (antistoff-legemiddelkonjugat). SG binder seg via antistoffet til TROP-2 som uttrykkes på overflaten til mange brystkreftceller. Konjugatet tas opp av cellene og SN-38 frigis. SN-38 binder seg til og blokkerer topoisomerase I, et enzym involvert i reparasjon av DNA skader. Når SN-38 blokkerer aktiviteten til topoisomerase I resulterer det i DNA-skader som fører til apoptose og celledød.
Regulatorisk status	Aktuell indikasjonsutvidelse for Trodelvy (hormonreseptor (HR)-positiv, HER2-negativ metastatisk brystkreft) fikk markedsføringstillatelse i Norge og Europa 22-06-2023. Forslaget omhandler en undergruppe av pasientene dekket av denne indikasjonen.
Aktuell indikasjon	Monoterapi hos voksne med inoperabel eller metastatisk HR-positiv, HER2-negativ brystkreft som har fått endokrinbasert behandling og minst 2 ytterligere systemiske behandlinger i avansert setting. HER2-negativitet er i preparatomtalen definert som IHC 0, IHC 1+ eller IHC 2+ i kombinasjon med ISH-. Forslaget gjelder for en undergruppe av denne populasjonen, der HER2-negativitet er definert ved IHC 0/<1+.
Dosering	10 mg/kg kroppsvekt, administrert som intravenøs infusjon én gang i uken på dag 1 og dag 8 i behandlingssykluser på 21 dager. Behandling skal fortsette frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.
Forslag	**Anmodning om revurdering for undergruppe**
Innsendt av	Bjørn Naume, leder Norsk brystcancergruppe (NBCG), overlege/professor OUS
Bakgrunn	DMP har tidligere gjennomført en metodevurdering av SG som monoterapi hos voksne med inoperabel eller metastatisk HR-positiv, HER2-negativ brystkreft som har fått endokrinbasert behandling og minst 2 ytterligere systemiske behandlinger i avansert setting (ID2023_026[1]). Beslutningsforum for nye metoder fattet vedtak den 27-05-2024 om å ikke innføre metoden i norske sykehus fordi det ikke var tilbudt en pris som sto i rimelig forhold til dokumentert nytte[1]. Aktuelt forslag omhandler undergruppen pasienter med inoperabel eller metastatisk HR-positiv, HER2-negativ (0/<1+) brystkreft som har fått endokrinbasert behandling og minst 2 ytterligere systemiske behandlinger i avansert setting. Forslaget er hovedsakelig begrunnet i det medisinske behovet for tilgang til behandling med et antistoff-legemiddelkonjugat (ADC) for den aktuelle undergruppen. Dagens behandling for undergruppen er standard cellegift, mens resterende pasientgruppe omfattet av indikasjonsordlyden klassifiseres som HER2-lave, og har således tilgang på behandling med en annen ADC, T-DXd (Enhertu) i tidligere behandlingslinjer (ID2022_123). DMP har nylig ferdigstilt en metodevurdering for T-DXd som også omfatter HER2-ultralave pasienter (ID2024_061), men beslutning om innføring foreligger ikke enda.

	Forslagsstiller viser også til kliniske data som ikke inngikk i den opprinnelige metodevurderingen; data fra den asiatiske registreringsstudien EVER-02[1].
Vurdering fra Direktoratet for medisinske produkter	DMP viser til tidligere egnethetsvurderinger hvor både foreslått undergruppe og relevans av EVER-02 er omtalt/ vurdert[2,3]. <u>Klinisk dokumentasjonsgrunnlag</u> DMP fremholder at den europeiske registreringsstudien som ligger til grunn for opprinnelig metodevurdering, TROPICS-02, er en studie av god kvalitet i en relevant pasientpopulasjon. Det er positivt at SG også har vist effekt i en asiatisk populasjon i EVER-02. Dette støtter opp om dataene for effekt og sikkerhet som fra før foreligger for europeisk/amerikansk populasjon og som lå til grunn ved metodevurderingen. DMP vurderer at pasientpopulasjonen i TROPICS-02, som inkluderer pasienter fra Nord-Amerika og Europa, er mer representativ for en norsk pasientpopulasjon enn EVER-02, som utelukkende inkluderer pasienter fra Kina, Sør-Korea og Taiwan. Pasientene inkludert i EVER-02 var noe yngre enn i TROPICS-02 (median 52 år vs. 56 år), og yngre enn forventet i norsk klinisk praksis. Alle pasientene i TROPICS-02 hadde tidligere blitt behandlet med en CDK4/6-hemmer (slik praksis er i Norge), mens dette gjaldt kun om lag halvparten av pasientene i EVER-02. Det foreligger en metaanalyse som inkluderer data fra TROPICS-02 og pasienter tidligere behandlet med en CDK4/6-hemmer i EVER-02, presentert i den svenske metodevurderingen[4]. Hazard ratio (HR) for progresjonsfri overlevelse (PFS) og totaloverlevelse (OS) er henholdsvis 0,64 (95 % KI: 0,53-0,77) og 0,73 (95 % KI: 0,62-0,87). Til sammenligning er HR for PFS og OS i TROPICS-02 (som inngår i den gjennomførte metodevurderingen) henholdsvis 0,65 (95 % KI: 0,53-0,81) og 0,79 (95 % KI: 0,65-0,95). DMP anerkjenner at en helseøkonomisk analyse basert på et samlet datasett av data fra TROPICS-02 og EVER-02 sannsynligvis vil redusere kostnadseffektivitetsratioen (IKER) noe, sammenlignet med IKER estimert i den gjennomførte metodevurderingen. TLV i Sverige har lagt ovennevnte metaanalyse til grunn for sin metodevurdering[4], og har konkludert med en QALY-gevinst som er 0,06 QALY høyere enn DMP har estimert i sin analyse (ikke justert for ulik diskonteringsrate). TLV viser også i en scenarioanalyse at IKER basert på kun TROPICS-02 er høyere enn basert på det samlede datasettet. DMP påpeker at selv dersom samme QALY-gevinst som i den svenske vurderingen legges til grunn i DMPs analyse, er IKER fortsatt høy (om lag 2,7 millioner per QALY i analysen med maksimal AUP uten mva.). <u>Helseøkonomiske vurderinger i andre land</u> QALY-gevinst og analyseresultater på tvers av land er ikke direkte sammenlignbare da ulike forutsetninger og krav gjelder i de helseøkonomiske analysene, for eksempel hvordan nytte og kostnader

[1] Sacituzumab govitecan in HR+HER2− metastatic breast cancer: the randomized phase 3 EVER-132-002 trial - PMC
[2] sak-025-25.-ev---id2024_079-trodelvy-brystkreft-subgruppe----forslag-revurdering.pdf
[3] sak-132-24-ev--id2023_026-trodelvy--revurdering.pdf
[4] Hälsoekonomisk bedömning av Trodelvy (sacituzumab-govitekan)

	diskonteres. DMP syns likevel det er relevant å vise til andre lands vurderinger i denne saken. For referanse har DMP estimert en QALY-gevinst på 0,20 og en IKER på ca. 3,4 millioner NOK (med offisielle listepriser). TLV i Sverige har, som anført over, basert seg på en metaanalyse av TROPICS og EVER og har kommet frem til en QALY-gevinst på 0,26 og en IKER på ca. 2,16 millioner SEK[4]. CDA-AMC i Canada har basert seg på data fra TROPICS og har estimert en QALY-gevinst på 0,19 og en IKER på ca. 500 000 CAD[5]. Medicinrådet i Danmark har ikke vurdert metoden enda, men leverandør har avtalt innsending av dokumentasjon til en forestående metodevurdering[6]. Beslutning forventes i oktober 2026. NICE (England og Wales) har ikke gjort en vurdering, og oppgir: *Gilead has confirmed that it does not intend to make an evidence submission for the appraisal. Gilead considers that the technology is unlikely to be a cost-effective use of NHS resources*[7]*.* DMP har heller ikke identifisert metodevurderinger fra Skottland eller Irland. <u>Undergruppe av pasienter som ikke er HER2-lave</u> DMP viser til tidligere vurderinger av foreslått undergruppe, og fremholder at vi ikke kjenner til at det foreligger data som tilsier ulik alvorlighet eller nytte av behandlingen for undergruppen sammenlignet med totalpopulasjonen som lå til grunn i den gjennomførte metodevurderingen. DMP er likevel enig i betraktningen om at det medisinske behovet for tilgang til et antistoff-legemiddelkonjugat kan være større hos undergruppen enn hos gruppen som helhet, gitt at majoriteten av pasientene som faller inn under markedsført indikasjon for SG vil ha tilgang til behandling med T-DXd (Enhertu) i norsk klinisk praksis. En avgrensning til undergruppen vil redusere pasientantallet aktuell for behandling med SG betydelig, sammenlignet med hva som ble estimert i ID2023_026. Omtrent 65 % HR+, HER2-negative pasienter er HER2-lave (Nye Metoder ID2022_123) og har dermed tilgang til behandling med T-DXd.
Anbefaling fra Direktoratet for medisinske produkter (knyttet til metodevurdering)	DMP har opplyst saken i egnethetsvurderingen, tidligere metodevurdering og egnethetsvurdering. Forslaget beskriver et medisinsk behov. DMP anbefaler at videre saksgang diskuteres i Bestillerforum.

[5] Sacituzumab Govitecan (Trodelvy)

[6] https://medicinraadet.dk/igangvaerende-vurderinger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/sacituzumab-govitecan-trodelvy-ikke-resektabel-eller-metastatisk-hrplus-og-her2-neg-brystkraeft

[7] https://www.nice.org.uk/guidance/ta1089/chapter/Advice

Versjonslogg*

Dato	Hva
06.01.2026	Egnethetsvurdering ferdigstilt hos DMP

*Egnethetsvurderinger oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no. Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.

Innspill til Nye metoder fra ansatte i spesialisthelsetjenesten

Nye metoder innhenter innspill fra fagmiljøer i helseforetakene og fra Legeforeningens fagmedisinske foreninger for å hjelpe Bestillerforum for nye metoder med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på og hvilken type metodevurdering det er mest hensiktsmessig å gi oppdrag om.

Innspillet blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum som blir publisert på nyemetoder.no. Husk derfor å ikke inkludere taushetsbelagte opplysninger, som for eksempel avtalepriser eller informasjon som kan spores til enkeltpasienter. Husk å fylle ut hele spørsmål 6 og 7.

Det er behov for korte og konsise innspill fra avdelinger/fagmiljøer.

Metode - fyll ut ID-nummer (ID2025_xxx)

ID2024_079

Spørsmål	Faglige innspill
1. Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	Vanlig cellegift Vanlig cellegift
2. Plass i norsk klinisk praksis - Er det klinisk behov for metoden? - Vil legemiddelet/det medisinske utstyret i metoden bli brukt i stedet for annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme i tillegg til dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	Ja I stedet for annen behandling Metoden er omtalt i dagens versjon av handlingsprogrammet og har følgende konklusjon i og med at vi ikke har tillatelse til å «anbefale» uten godkjenning i Nye Metoder: Det er således klar nytteeffekt av sacituzumab-govitecan og behandlingen er spesielt interessant for pasienter som ikke kan tilbys T-DXd, dvs HER2 neg («no low») pasienter. Forventet forlenget overlevelse opp mot 6 måneder

3. Pasientpopulasjonen i Norge - Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Pasienter med inoperabel eller metastatisk HR positiv HER2 negativ (no low/0) brystkreft 50 - 100 pasienter i Norge hvert år.
4. Andre forhold - Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten vil være begrenset, da pasienter som ikke har nytte av behandlingen kun vil få behandling i kort tid før manglende effekt påvises
5. For metoder som ikke er legemidler (medisinsk utstyr/prosedyrer) - Er du kjent med om det finnes leverandører av tilsvarende metoder/utstyr?	Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.

6. Interesser og eventuelle interessekonflikter

Beskriv relasjoner eller aktiviteter som kan påvirke, påvirkes av eller oppfattes av andre å ha betydning for den videre håndteringen av metoden som det gis innspill på (for eksempel: økonomiske interesser i saken, oppdrag eller andre bindinger).

Ingen

7. Avsender av faglig innspill

Sykehus	Stavanger Universitetssykehus HF
Avdeling	Avdeling for Blod- og Kreftsykdommer
Representert ved: Fagperson (navn og stilling)	Ingvil Mjaaland Dr med Seksjonsoverlege
Jeg er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet på nyemetoder.no (kryss av):	☒
Jeg har fylt ut hele punkt 6 «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av):	☒

Innspill til Nye metoder fra ansatte i spesialisthelsetjenesten

Nye metoder innhenter innspill fra fagmiljøer i helseforetakene og fra Legeforeningens fagmedisinske foreninger for å hjelpe Bestillerforum for nye metoder med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på og hvilken type metodevurdering det er mest hensiktsmessig å gi oppdrag om.

Innspillet blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum som blir publisert på nyemetoder.no. Husk derfor å ikke inkludere taushetsbelagte opplysninger, som for eksempel avtalepriser eller informasjon som kan spores til enkeltpasienter. Husk å fylle ut hele spørsmål 6 og 7.

Det er behov for korte og konsise innspill fra avdelinger/fagmiljøer.

Metode - fyll ut ID-nummer (ID2025_xxx)

ID2024_079

Spørsmål	Faglige innspill
1. Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	Etablert behandling for pasientgruppen i dag er standard cellegift av en type som ikke allerede er benyttet. Komparator bør være standard kjemoterapi brukt i senere linjer i behandling av metastatisk, hormonfølsom og HER2-negativ (0) sykdom. Ofte benyttes i dag i denne setting eribulin, capecitabine eller evt gemcitabin.
2. Plass i norsk klinisk praksis - Er det klinisk behov for metoden? - Vil legemiddelet/det medisinske utstyret i metoden bli brukt i stedet for annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme i tillegg til dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	Ja. Aktuell pasientgruppe har per i dag ikke tilgjengelig behandling med antistoff-cellegiftkonjugat. Legemidlet vurderes mest sannsynlig bli brukt i stedet for annen behandling. Standard kjemoterapi vil fortsatt kunne benyttes, men erfaringsmessig vil ikke pasientene orke/være i funksjonsklasse til å motta et stort antall linjer kjemoetarpi ved langtkommen kreftsykdom. Foreslått metode har vist bedret overlevelse sammenlignet med standard behandling. Da man, som beskrevet over, ofte, grunnet pasientens sykelighet, kan gi et begrenset antall

	behandlingslinjer er det sentralt at den behandling man gitr har best mulig effekt.
3. Pasientpopulasjonen i Norge - Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Antatt 50-100 pasienter/år i Norge, ingen kommentarer til dette.
4. Andre forhold - Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	Understrekes at dette er en begrenset pasientgruppe, som per nå er den eneste undergruppen av metastatisk brystkreft som ikke har tilbud om behandling med antistoff-cellegiftkonjugat.
5. For metoder som ikke er legemidler (medisinsk utstyr/prosedyrer) - Er du kjent med om det finnes leverandører av tilsvarende metoder/utstyr?	Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.

6. Interesser og eventuelle interessekonflikter

Beskriv relasjoner eller aktiviteter som kan påvirke, påvirkes av eller oppfattes av andre å ha betydning for den videre håndteringen av metoden som det gis innspill på (for eksempel: økonomiske interesser i saken, oppdrag eller andre bindinger).

Sitter i styringsgruppen for nbcg, og i arbeidsgruppe for medikamentell behandling. NBCG har spilt inn metoden ved leder Bjørn Naume.

Mottatt honorar fra Gilead for oppdrag som moderator for «Nordic corner» som er et møtepunkt for nordiske onkologer med interesse for brystkreft, på ESMO 2024

7. Avsender av faglig innspill

Sykehus	Haukeland Universitetssjukehus
Avdeling	Kreftklinikken
Representert ved: Fagperson (navn og stilling)	Hanna Dillekås, overlege
Jeg er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet på nyemetoder.no (kryss av):	☒

Jeg har fylt ut hele punkt 6 «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av):	☒

Saksnummer 011-26 Oppsummering fra sekretariatet

Forslag: ID2025_092 Strukturert trening som tilleggsbehandling etter adjuvant kjemoterapi for tykktarmskreft stadium II og stadium III.

Kort om metoden fra forslaget:

- Forslagstiller er Kreftklinikken ved Oslo universitetssykehus. Forslagstiller viser til flere som skal stille seg bak.
- Forslagstiller foreslår og ber om vurdering av innføring av strukturert trening som tilleggsbehandling (adjuvant treningsterapi) etter adjuvant kjemoterapi for tykktarmskreft stadium II (høyrisiko) og stadium III.
- Bakgrunnen for forslaget er fase 3-studien CHALLENGE med 889 pasienter. Primært endepunkt i studien er sykdomsfri overlevelse (DFS) og et av flere sekundære endepunkt er totaloverlevelse (OS).
- Treningsprogrammet i CHALLENGE-studien består av tre elementer: skriftlig opplæringsmateriell om trening og kosthold, tiltak for å støtte adferdsendring og treningsøkter under kyndig veiledning. Programmet varer i tre år og er inndelt i tre faser. Målet er at pasientene, ved hjelp av atferdsstøtte og treningsøkter, skal øke sitt aktivitetsnivå slik at de oppnår Helsedirektoratets anbefalinger for fysisk aktivitet.
- Per i dag finnes det ingen nasjonal eller systematisk implementering av fysisk trening som en integrert del av pasientforløpet for tarmkreft. Det er dermed tilfeldig hvilke pasienter som får tilbud om tilrettelagt adjuvant treningsterapi etter avsluttet behandling. Eksisterende tilbud, som Pusterom, utgjør i dag et viktig tilbud for mange, men er begrenset i varighet, tilgjengelighet og kapasitet. Pasientenes tilgang påvirkes i stor grad av hvor de bor.
- Dersom adjuvant treningsterapi inngår som ny metode i spesialisthelsetjenesten, vil det medføre et finansieringsansvar. Metoden vil bygge på eksisterende tilbud ved for eksempel Pusterommene, men vil kreve flere ressurser, særlig helsepersonell, som kan utføre treningsveiledning og støtte til atferdsendring (f.eks. fysioterapeuter og helse- og idrettsfysiologer). Metoden kan implementeres gradvis, for eksempel via pilotprosjekter i enkelte helseforetak før nasjonal utrulling.
- Etablering av et strukturert treningstilbud ligger i samsvar med Nasjonal kreftstrategi og Helsedirektoratets anbefalinger, og styrker dermed grunnlaget for spesialisthelsetjenestens finansieringsansvar.
- Nasjonalt handlingsprogram fra Helsedirektoratet er under revisjon. Den reviderte utgaven vil inneholde en anbefaling om at pasienter med tykktarmskreft bør gjennomføre strukturert trening etter avsluttet adjuvant kjemoterapi.
- Sammenlignet med annen kostbar adjuvant kreftbehandling med omfattende bivirkninger, er strukturert adjuvant treningsterapi under kyndig veiledning betydelig rimeligere og uten tilsvarende bivirkninger. Investering i metoden vil bidra til bedre fysisk og psykososial helse og livskvalitet, og kan dermed redusere belastningen på spesialisthelsetjenesten.

Egnethetsvurdering fra Folkehelseinstituttet (FHI) (vedlagt):

* Vurdering fra FHI:

- Det er mulig å gjøre en metodevurdering med helseøkonomisk analyse. Funn fra CHALLENGE-studien, kombinert med klinisk dokumentasjon fra observasjonsstudier, gir forutsetning for å kunne utføre helseøkonomiske analyser.

- Det kan være hensiktsmessig å benytte internasjonale forskningsoppsummeringer, for eksempel CUP-Global rapporten fra 2024, i tillegg til den randomiserte CHALLENGE-studien.
- Det bør vurderes om en eventuell metodevurdering skal omfatte kun pasientgruppen fra CHALLENGE-studien eller en bredere pasientpopulasjon, gitt at resultatene kan være delvis overførbare. På lengre sikt kan det også være relevant å vurdere om strukturert trening har effekt ved andre krefttyper.
- I tillegg til klinisk effekt bør kapasitetsbehov kartlegges, inkludert personellressurser og organisatoriske forhold som gjennomførbarhet i ulike geografiske områder for å sikre likeverdig tilgang. Programmet har lang varighet og vil berøre en stor pasientgruppe, noe som krever vurdering av hvordan tilbudet kan integreres i eksisterende helsetjeneste. Ansvarsfordeling mellom spesialisthelsetjenesten og kommunehelsetjenesten, samt finansieringsmodeller, bør avklares. Etiske aspekter og mulighet for digitale løsninger kan inngå i vurderingen.

*Anbefaling fra FHI: Fullstendig metodevurdering. Organisatoriske aspekter bør belyses og drøftes, og gjennomførings- og finansieringsansvar bør utredes. Etiske aspekter bør også vurderes.

Innspill (vedlagt)

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:

- Helse Midt-Norge RHF: Ingen
- Helse Nord RHF: Ingen
- Helse Sør-Øst RHF: Ingen
- Helse Vest RHF: 1 innspill

Innspill fra Helsedirektoratet:

Divisjon spesialisthelsetjenester og internasjonalt samarbeid: Kan påvirke handlingsprogrammet for kolorektalkreft.

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 forslagsstiller kjent med dokumentet Veiledende kriterier for håndtering av medisinsk utstyr i Nye metoder (link) (kryss av): ☐

Opplysninger om forslagsstiller

Navn/kontaktperson	Seniorforsker Lene Thorsen
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Oslo universitetssykehus, Kreftklinikken
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	lka@ous-hf.no
Dato for innsending av forslag	05.11.2025

Opplysninger om metoden som foreslås

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*
   *Denne kan endres under den videre behandlingen i systemet for Nye metoder:

Strukturert trening som komplementerende behandling av tykktarmskreft

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Metoden vi ber om vurdert er innføring av strukturert trening som tilleggsbehandling (adjuvant treningsterapi) etter adjuvant kjemoterapi for tykktarmskreft stadium II (høyrisiko) og stadium III.

Bakgrunnen for omsøkte metode er CHALLENGE-studien (Courneya et al. NEJM 2025). Dette er en fase 3 studie hvor 889 pasienter med stadium II (høyrisiko) og stadium III tykktarmskreft etter adjuvant kjemoterapi ble randomisert til et strukturert individuelt tilpasset treningsprogram kombinert med atferdsstøtte (n = 445) eller til skriftlig helseopplæring om fysisk aktivitet og kosthold (n = 444). Primært endepunkt er sykdomsfri overlevelse (DFS) og et av flere sekundære endepunkt er totaloverlevelse (OS).

Studiens hovedfunn er:

- 5-års DFS på 80,3 % i treningsgruppen og 73,9 % i kontrollgruppen; strukturert trening reduserte risiko for tilbakefall, ny kreft eller død med 28 % (HR 0,72; 95 % CI, 0,55–0,94)

- 8-års OS på 90,3 % i treningsgruppen og 83,2 % i kontrollgruppen; strukturert trening reduserte risiko for død av alle årsaker med 37 % (HR 0,63; 95 % CI, 0,43–0,94)

Treningsprogrammet i CHALLENGE-studien består av tre elementer; skriftlig opplæringsmateriell om trening og kosthold, tiltak for å støtte adferdsendring og treningsøkter under kyndig veiledning. Programmet varer i tre år og er inndelt i tre faser; tilvenningsfasen (0-6 måned), konsolideringsfasen (7-12 måned) og vedlikeholdsfasen (13-36 måned). Målet er at pasientene, ved hjelp av atferdsstøtte og treningsøkter, skal øke sitt aktivitetsnivå slik at de oppnår Helsedirektoratets anbefalinger for fysisk aktivitet (dvs. 150-300 minutter fysisk aktivitet med moderat intensitet per uke).

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

Tykktarmskreft er den vanligste kreftformen som rammer både menn og kvinner. Standard behandling for stadium II (høyrisiko) og stadium III er kirurgi etterfulgt av adjuvant kjemoterapi i 3-6 mnd. Til tross for dette får 20-40% tilbakefall etter primærbehandlingen.

Det foreligger nå sterk evidens for at strukturert adjuvant treningsterapi:

1) Reduserer risiko for tilbakefall, ny kreftsykdom eller død blant pasienter som har mottatt adjuvant kjemoterapi for høyrisiko stadium II og stadium III tykktarmskreft.
2) Har effekt på tilbakefall og overlevelse tilsvarende adjuvant kjemoterapi, som et tillegg til denne
3) Bidrar til økt aktivitetsnivå, bedre fysisk form og funksjon, samt forbedret mental helse og livskvalitet

Sammenlignet med adjuvant medikamentell behandling er treningsterapi rimeligere og forbundet med langt færre bivirkninger og det er grunn til å anta at fysisk trening har gunstig effekt på helse utover å redusere risiko for tilbakefall av kreftsykdommen.

En betydelig andel overlevere etter tykktarmkreft opplever seneffekter som påvirker fysisk funksjon, mental helse og livskvalitet. Tidligere studier viser at strukturert trening kan motvirke eller redusere disse plagene.

På denne bakgrunn bør adjuvant treningsterapi vurderes som ny komplementerende behandlingsmetode etter adjuvant kjemoterapi for tykktarmkreft høyrisiko stadium II og stadium III, og inngå som en integrert del av en helhetlig behandlingsstrategi for denne pasientgruppen.

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.*

Det foreligger solid evidens for at strukturert individuelt tilpasset trening kombinert med atferdsstøtte etter adjuvant kjemoterapi øker både sykdomsfri- og total overlevelse hos pasienter med tykktarmskreft. Under veiledning fra helsepersonell har metoden vist seg å ha klinisk betydningsfull effekt og som er i tillegg til effekten av kjemoterapi og reduserer risiko for død med 37 %. Det innebærer en Strukturert treningsveiledning er per i dag ikke en integrert del av en helhetlig kreftbehandling. På bakgrunn av ny kunnskap blant pasienter behandlet med adjuvant kjemoterapi for tykktarmskreft, bør individuell tilrettelagt treningsterapi innføres som adjuvant behandling i forlengelsen av adjuvant kjemoterapi.

P (population): Pasienter med tykktarmskreft, stadium II (høyrisiko) og stadium III. 2-6 måneder etter avsluttet adjuvant kjemoterapi

I (intervention): Et treårig strukturert treningsprogram bestående av skriftlig opplæringsmateriell, fokus på adferdsendring og treningsøkter under kyndig veiledning.

Programmet er inndelt i tre faser.

Fase 1 (1-6 måned): 12 fysiske økter (hver 2. uke) med atferdsstøtte og veiledet trening. Mål: lære 12 teknikker for adferdsendring med mål å øke aktivitetsnivået med 10 MET timer/uke (tilsvarer 30 minutter rask gange 5 ganger/uke) fra baseline.

Fase 2 (7-12 måned): 12 fysiske eller digitale økter (hver 2. uke) med atferdsstøtte og veiledet trening. Mål: lære 5 nye teknikker og repetere de første 12 (lært i fase 1), med mål å øke aktivitetsnivået med ytterligere 10 MET timer/uke opptil til 20 MET timer/uke (tilsvarer 60 minutter rask gange 5 ganger/uke) fra baseline.

Fase 3 (13-36 måned): 24 fysiske eller digitale økter (hver måned) med atferdsstøtte og veiledet trening. Mål: repetere 17 teknikker (lært i fase 1 og 2), med mål å øke aktivitetsnivået med ytterligere 7 MET timer/uke, opptil 27 MET timer/uke (tilsvarer 60 min rask gange 7 ganger/uke) fra baseline.

Dersom pasienten ikke klarer progresjonen, er målet minimum 10 MET timer/uke.

Programmet legger vekt på utholdenhetsaktivitet av moderat til høy intensitet, men gir rom for individuell tilpasning når det gjelder type aktivitet og antall økter i uken.

Vi har mulighet til å implementere metoden i Norge gjennom en etablert infrastruktur da 22 sykehus har treningsrom for kreftpasienter (Pusterom) der fysioterapeuter og helse- og trening-fysiologer står klare til å lære metoden. Ved sykehus som ikke har Pusterom kan fysioterapeuter ved fysioterapiavdelinger lære metoden.

C (comparator): Dagens standard behandling: tilfeldig henvisning til Pusterom og/eller informasjon om fysisk aktivitet etter kreftbehandling.

O (outcome): Sykdomsfri overlevelse (DFS), total overlevelse (OS), aktivitetsnivå, fysisk form og funksjon og livskvalitet

*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?)

Per i dag finnes det ingen nasjonal eller systematisk implementering av fysisk trening som en integrert del av pasientforløpet for tarmkreft. Det er dermed tilfeldig hvilke pasienter som får tilbud om tilrettelagt adjuvant treningsterapi etter avsluttet behandling. Eksisterende tilbud, som Pusterom, utgjør i dag et viktig tilbud for mange, men er begrenset i varighet, tilgjengelighet og kapasitet. Pasientenes tilgang påvirkes i stor grad hvor de bor.

6. Forslaget gjelder:

	Ja	Nei
En metode som er aktuell for spesialisthelsetjenesten	☒	☐
En 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	☐	☐
Revurdering/utfasing av en metode som er tatt i bruk i klinisk praksis	☐	☒

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)	☐

Strukturert intervensjon med fysisk aktivitet

8. Finansieringsansvar

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

Eventuelle kommentarer:

Dersom adjuvant treningsterapi inngår som ny metode i spesialisthelsetjenesten vil det medføre et finansieringsansvar. Metoden vil bygge på eksisterende tilbud ved f.eks. Pusterommene, men vil kreve ytterligere ressurser knyttet til helsepersonell som kan utføre treningsveiledning og støtte til atferdsendring (f.eks. fysioterapeuter og helse- og idrettsfysiologer). Metoden kan implementeres gradvis, for eksempel via pilotprosjekter i enkelte helseforetak før nasjonal utrulling.

Pusterom initieres av Aktiv mot kreft, som også står for etableringen og driften av Pusterommene de første tre årene, mens sykehusene deretter garanterer for videre drift.

Etablering av et strukturert treningstilbud ligger i tråd med Nasjonal kreftstrategi og Helsedirektoratets anbefalinger, og styrker dermed grunnlaget for spesialisthelsetjenestens finansieringsansvar.

Sammenlignet med annen kostbar adjuvant kreftbehandling med omfattende bivirkninger, er strukturert adjuvant treningsterapi under kyndig veiledning betydelig rimeligere og uten tilsvarende bivirkninger. Investering i metoden vil bidra til bedre fysisk og psykososial helse og livskvalitet, som dernest kan redusere belastningen på spesialisthelsetjenesten.

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

Ja	Nei
☐	☒

Angi eventuelt hvilke og kommenter eventuelt behov for endringer:

Nasjonalt handlingsprogram fra Helsedirektoratet, utarbeidet i samarbeid med Norsk GastroIntestinal Cancer Group (NGICG), er under revisjon. I den reviderte utgaven vil det bli inkludert en anbefaling om at pasienter med tykktarmskreft bør gjennomføre strukturert trening etter avsluttet adjuvant kjemoterapi.

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?)

Metoden gjelder for fagområdet gastrointestinal kreft, og omfatter primært for pasienter med høyrisiko stadium II og stadium III tykktarmskreft. I tillegg vil metode også gjelde for fagområdene fysioterapi og rehabilitering.

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

Pasienter diagnostisert med tykktarmskreft stadium II (høyrisiko) og stadium III har henholdsvis 15-20% og 15-40%% risiko for tilbakefall, 5-15% og 5-35% risiko for kreftspesifikk mortalitet og 10-20% og 10-45% risiko for total mortalitet. Tykk/endetarmskreft er vår nest vanligste kreftform og den kreftformen nest etter lungekreft som flest pasienter dør av.

I tillegg opplever pasientene plagsomme og til dels alvorlige bivirkninger og seneffekter etter sykdommen og behandlingen, f.eks. polynevropati, tretthet/utmattelse (fatigue), redusert livskvalitet, aktivitetsnivå, fysisk form og funksjon, samt svekket mental helse.

Forventet effekt

Sammenlignet med dagens standardbehandling, forventes det at pasienter som gjennomfører treningsmetoden:

1) reduserer risiko for tilbakefall, ny kreftsykdom og død med 28 % fem år etter diagnose
2) reduserer dødelighet av alle årsaker med 37% åtte år etter diagnose
3) reduserer forekomst av senskader
4) forbedre fysisk og psykososial helse og livskvalitet

Sikkerhet og bivirkninger

Tilpasset fysisk trening under kyndig veiledning anses som trygt for pasienter som har gjennomgått adjuvant kjemoterapi for tykktarmskreft og med minimal risiko for uheldige hendelser og bivirkninger.

I CHALLENGE-studien ble det ikke rapportert alvorlige hendelser. Det ble observert en noe høyere forekomst av milde muskel- og skjelettplager i treningsgruppen enn i helseopplæringsgruppen (18.5% vs. 11.5%). Slike hendelser er imidlertid ikke uvanlig ved trening, og kan håndteres ved individualisert tilrettelegging og gradvis progresjon av treningsprogrammet.

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Tall fra Kvalitetsregisteret for tykk- og endetarmskreft viser at i overkant av 500 pasienter gjennomgår kirurgi og adjuvant kjemoterapi for tykktarmskreft i Norge per år. Nærmere bestemt

2022: n = 484 Stadium høy-risiko II og stadium III (eks. MSI) (inkl. MSI + 15%, n = 50-75)

2023: n = 463 Stadium høy-risiko II og stadium III (eks. MSI) (inkl. MSI + 15%, n = 50-75)

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Vi forventer at metoden kan medføre mindre belastning på helsevesenet ved at pasientene oppnår bedre generell helse, færre plager etter avsluttet behandling og lavere risiko for seneffekter som ellers krever oppfølging og behandling i helsetjenesten.

Metoden vil kreve ekstra personellressurser fra helsetjenesten

- Atferdsstøtte og treningsøkt under veiledning (inkl. før og etterarbeid)
  - 48 obligatoriske økter á 60 min + 30 minutter før-/etterarbeid = 48 + 24 timer. 72 timer per pasient*504 kr/time inkl. sos.utg. = 36 288 NOK
  - 12 anbefalte økter á 60 min + 30 minutter før- og etterarbeid = 12 + 6 timer. t 18 timer per pasient*504 kr/time inkl. sos.utg. = 9072 NOK
  - **Sum per pasient 45 360 NOK** (se vedlagt excel fil for mer detaljer)
- Opplæring av helsepersonell dvs. fysioterapeuter og treningsterapeuter som skal utøve den dokumenterte metoden (train-the-trainer) må påregnes. Kostnaden er anslått til ca. 55 000 NOK for opplæring av fem trenere.

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

Courneya KS, et al. Structured Exercise after Adjuvant Chemotherapy for Colon Cancer

N Engl J Med 2025;393:13-25.

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

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

Ikke relevant.

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

Kreftklinikken ved Oslo universitetssykehus v/ klinikkleder prof. Sigbjørn Smeland, overlege Tormod Kyrre Guren og seniorforsker Lene Thorsen er forslagstiller om å vurdere innføring av strukturert trening som komplementerende behandling av tykktarmskreft som metode i spesialisthelsetjenesten.

Følgende aktører stiller seg bak forslaget;

- Nasjonal GastroIntestinal Cancer gruppe (NGICG) v/ overlege Jørgen Smeby
- Kreftforeningen v/ Ingrid Stenstadvold Ross, Ole Alexander Opdalshei, Ola Henmo, Janicke Nevjar og Elisabeth Hafstad
- Aktiv mot kreft v/Helle Aanesen
- Pasientorganisasjonen Norilco v/ Roy Aleksander Farstad

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.

Egnethetsvurdering

1. Status og oppsummering

ID2025_092 Strukturert trening som tilleggsbehandling ved tykktarmskreft

1.1 Oppsummering

Fysisk aktivitet anbefales for å forebygge kreftsykdom og for å bedre helseutfall under og etter kreftbehandling. Ved tykk- og endetarmskreft har observasjonsstudier vist at fysisk aktivitet kan redusere kreftrelatert død, total dødelighet og hindre tilbakefall (1). I juni 2025 ble funn av sykdomsmodifiserende effekt av strukturert trening bekreftet i en stor randomisert studie av pasienter med tarmkreft (CHALLENGE-studien) med 8 års oppfølging (2). I denne studien fikk pasienter med tykktarmskreft stadium II og III enten et 3-årig strukturert fysisk treningsopplegg etter fullført konvensjonell behandling (intervensjonsgruppen), eller skriftlig råd om fysisk aktivitet (kontrollgruppen). Resultatene viste at strukturert trening etter primær behandling av tykktarmskreft økte sykdomsfri overlevelse med 28 % etter 5 år (HR 0,72 [95 % KI 0,55-0,94]), og total overlevelse med 37 % etter 8 år (HR 0,63 [95 % KI 0,43-0,94]) sammenlignet med kontrollgruppen (2).

Forslagsstiller foreslår at et individuelt tilpasset strukturert treningsopplegg innføres som standard behandling i tillegg til konvensjonell behandling hos pasienter med tykk- og endetarmskreft. I dag er dette ikke en integrert del av behandlingsforløpet. Flere sykehus har etablert Pusterom (3), men tilbud om strukturert og individuelt tilpasset trening varierer basert blant annet på tilgjengelighet og kapasitet. Flere fra fagmiljøene har i etterkant av CHALLENGE-studien tatt til orde for at dette bør innføres som en del av behandlingen (4–6).

Det bør vurderes om en eventuell metodevurdering skal omfatte kun pasientgruppen fra CHALLENGE-studien eller en bredere pasientpopulasjon, gitt at resultatene kan være delvis overførbare. På lengre sikt kan det også være relevant å vurdere om strukturert trening har effekt ved andre krefttyper. I tillegg til klinisk effekt bør kapasitetsbehov kartlegges, inkludert personellressurser og organisatoriske forhold som gjennomførbarhet i ulike geografiske områder for å sikre likeverdig tilgang. Programmet har lang varighet og vil berøre en stor pasientgruppe, noe som krever vurdering av hvordan tilbudet kan integreres i eksisterende helsetjeneste. Ansvarsfordeling mellom spesialisthelsetjenesten og kommunehelsetjenesten, samt finansieringsmodeller, bør avklares. Etiske aspekter og mulighet for digitale løsninger, kan inngå i vurderingen.

Innspill til egnethetsvurderingen: Det har kommet ett innspill: Overlege ved kreftklinikken, Haukeland universitetssykehus, påpeker blant annet at det er klinisk behov for metoden.

Populasjon: Pasienter med tykk- og endetarmskreft	**Komparator:** Rutinemessig behandling, råd om trening, ingen strukturert trening
Intervensjon: Strukturert trening som tilleggsbehandling til konvensjonell behandling (kirurgi, kjemoterapi, strålebehandling)	**Utfall:** Sykdomsfri- og total overlevelse, tilbakefall, fysisk funksjon, mental funksjon, pasientrapporterte utfallsmål (f.eks. fatigue, livskvalitet), uønskede hendelser

Forslag til fageksperter:

1.2 Metodetype	1.3 Fagområde		1.4 Tagger/søkeord
Prosedyrer og organisatoriske tiltak	**Hovedområde:** **1: Mage- og tarmsykdommer**	**Underområde:** Mage- og tarmkreft	☐ Tilhørende diagnostikk ☐ Genterapi ☐ Medisinsk stråling

		☐ Vaksine

1.5 Status for godkjenning	1.6 Finansieringsansvar	1.7 Status for bruk	
☐ Markedsføringstillatelse	☒ Spesialisthelsetjenesten	☐ Under utvikling	☒ Brukes i Norge
☐ FDA godkjenning	☐ Folketrygd	☐ Under innføring	☐ Brukes i EU/EØS
☐ CE-merking	☒ Kommune	☐ Revurdering	☐ Ny/endret indikasjon
Kommentar:	☐ Annet:	**Kommentar:**	☐ Ny/endret metode

1.8 Bestillingsanbefaling

1: ☒ Fullstendig metodevurdering

☒ Effekt ☒ Helseøkonomi ☒ Etikk
☒ Sikkerhet ☒ Organisasjon ☒ Jus

2: ☐ Hurtig metodevurdering *baseres på dokumentasjonspakke fra produsent*

3: ☒ Metodevurdering
A: ☒ Effekt, sikkerhet og helseøkonomi
B: ☐ Effekt og sikkerhet
C: ☐ Helseøkonomi
D: ☐ Kartleggingsoversikt

Kommentar: Det er mulig å gjøre en metodevurdering med helseøkonomisk analyse. Det kan være hensiktsmessig å benytte internasjonale forskningsoppsummeringer, for eksempel CUP Global rapporten fra 2024, i tillegg til den randomiserte CHALLENGE-studien. Organisering, omfang, ansvarsfordeling og evt. etiske problemstillinger bør også belyses.

2. Punktoppsummering

ID2025_092 Strukturert trening som tilleggsbehandling ved tykktarmskreft

2.1 Om metoden

- Fysisk aktivitet har lenge vært anbefalt som forebygging og etter behandling av kreftsykdom.
- Observasjonsstudier har antydet at regelmessig trening kan redusere risiko for tilbakefall hos pasienter med tykk- og endetarmskreft, men evidensen har vært begrenset.
- CHALLENGE-studien, en stor internasjonal randomisert kontrollert studie publisert i 2025, viste signifikant bedre sykdomsfri og total overlevelse etter et sammenlignet med standard livsstilsråd (se beskrivelse nedenfor).

2.2 Om dokumentasjonsgrunnlaget

- CHALLENGE-studien, en internasjonal, åpen, randomisert kontrollert studie med nærmere 900 pasienter med stadium III eller høyrisiko stadium II tykktarmskreft, som hadde fullført kirurgi og adjuvant kjemoterapi, ble randomisert til enten et treårig strukturert treningsprogram med atferdsstøtte eller standard livsstilsråd. Primært endepunkt var sykdomsfri overlevelse.
- Resultatene viste at strukturert trening etter primær behandling av tykktarmskreft økte sykdomsfri overlevelse med 28 % etter 5 år (HR 0,72 [95 % KI 0,55-0,94]), og total overlevelse med 37 % (HR 0,63 [95 % KI 0,43-0,94) etter 8 år sammenlignet med kontrollgruppen.

2.3 Om helseøkonomi

- Kostnadseffektivitet av trening for kreftpasienter har blitt undersøkt for flere ulike kreftformer, generelt ser trening ut til å være et gunstig alternativ fra et helseøkonomisk perspektiv.
- Analyser av data basert på «Global burden of disease database 2021» viser at tykk- og endetarmskreft er blant kreftformene med høyest sykdomsbyrde, insidens, DALY (leveår justert for funksjonshemming) og dødelighet verden over, og dette har økt betraktelig i perioden fra 1990 til 2021. Dette støttes også av beregninger basert på data for dødelighet forårsaket av kreftsykdommer fra GLOBOCAN 2020 databasen fra 31 europeiske land.
- Få studier ser ut til å ha sett på kostnadseffektivitet hos tarmkreftpasienter. En studie finner at trening som tilleggsbehandling for tarmkreft resulterer i bedre helse og kostnadsbesparelser.
- Funn fra CHALLENGE-studien, kombinert med klinisk dokumentasjon fra observasjonsstudier, gir forutsetning for å kunne utføre helseøkonomiske analyser.

2.4 Om bestillingsanbefaling

- Det er mulig å gjøre en metodevurdering inkludert helseøkonomisk analyse av tiltaket. Organisatoriske aspekter bør belyses/drøftes, og gjennomførings- og finansieringsansvar bør utredes. Etiske aspekter bør også vurderes.

3. Beskrivelse av metoden

ID2025_092 Strukturert trening som tilleggsbehandling ved tykktarmskreft

Generisk navn	Strukturert trening
Produktnavn	
Produsenter	

3.1 Beskrivelse av metoden

Status og prinsipp for metode	Trening er anbefalt for å forebygge tykk- og endetarmskreft, og også for å bedre helseutfall under og etter behandling. Ifølge World Cancer Research Fund kunne 47% av all tykk- og endetarmskreft vært unngått med en sunn livsstil, slik som et sunt kosthold, være fysisk aktiv og normalvektig (1). Verdens helseorganisasjon (WHO) viser til evidens for at fysisk aktivitet med høy intensitet etter tykktarmskreft-diagnose er assosiert med redusert risiko for total død (HR= 0,63 [95% KI 0,50 til 0,78] (7). CUP Global-rapporten (systematisk oversikt og metaanalyse av 16 observasjonsstudier) fra 2024 konkluderer med at fysisk aktivitet etter behandling av tykk- og endetarmskreft var assosiert med 13-60 % redusert risiko for tilbakefall, ny annen kreft og dødelighet (8). Ifølge CUP Global var evidensen per 2024 begrenset pga. usikkerhet knyttet til kausalitet. Kriteriene for det neste nivået for høy evidens, som danner grunnlag for å kunne gi et råd om effekt, er blant annet basert på evidens fra en godt designet RCT i tillegg til evidens fra kohorte-studier av høy kvalitet. I 2025 ble det publisert en stor, multisenter randomisert kontrollert studie som ligger til grunn for det innkomne forslaget; CHALLENGE-studien. Studien er beskrevet under «potensiell nytte» (2). Individuelt tilpasset strukturert trening i behandlingsforløpet for tykk- og endetarmskreft er per i dag ikke en del av det nasjonale pasientforløpet. Nasjonalt handlingsprogram for tykk- og endetarmskreft er imidlertid under revisjon.
Potensiell nytte	Forslagsstiller foreslår å vurdere innføring av strukturert trening som tilleggsbehandling etter kjemoterapi for tykk- og endetarmskreft basert på at I juni 2025 ble resultater fra en stor randomisert studie (CHALLENGE-studien) med 8 års oppfølging (2) publisert. I denne studien fikk pasienter med tykktarmskreft stadium II og III et 3-årig strukturert og individuelt tilpasset treningsopplegg med mål om minst 150 minutter aerob trening per uke etter gjennomført kirurgi med adjuvant kjemoterapi (intervensjonsgruppen), mens kontrollgruppen fikk råd om fysisk aktivitet. Resultatene viste at strukturert trening etter primær behandling av tykktarmskreft økte sykdomsfri overlevelse med 28 % etter 5 år (HR 0,72 [95 % KI 0,55-0,94]), og total overlevelse med 37 % (HR 0,63 [95 % KI 0,43-0,94) etter 8 år sammenlignet med kontrollgruppen (2). I tillegg forventes det at denne treningsmetoden, sammenliknet med dagens standardbehandling, fører til redusert forekomst av senskader og bedre fysisk og psykisk helse og livskvalitet (8). Pasienter med tykk- og endetarmskreft har økt risiko for å få senskader, slik som fatigue, redusert livskvalitet, polynevropati, redusert fysisk funksjon og mental helse. I tillegg har de økt risiko for å utvikle en ny tarmkreft, annen kreft, hjerte- og karsykdom, diabetes type 2, kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) og andre

	komorbiditeter (9–13). Strukturert trening og fysisk aktivitet er vist fordelaktig for alle disse senskadene og komorbiditetene (8). I CHALLENGE-studien var effekten av nytten for den strukturerte treningsterapien på samme nivå som adjuvant kjemoterapi. I tillegg har fysisk trening andre gunstige helseeffekter, som bedret fysisk funksjon, mental helse og redusert risiko for komorbiditeter.
Sikkerhetsaspekter og risikoforhold	Det er ikke funnet at trening og fysisk aktivitet er forbundet med alvorlige uønskede hendelser etter en diagnose med tykktarmskreft (14). I CHALLENGE-studien ble det ikke rapportert alvorlige hendelser, kun milde muskel- og leddplager som var håndterbare (2). Trening etter behandling bør individuelt tilpasses av kyndig helsepersonell i løpet av behandlingsforløpet (3;8). Stiftelsen Aktiv mot kreft med sine Pusterom tilbyr i dag individuelt tilpasset trening under behandling for kreftpasienter ved enkelte sykehus i Norge, og er ansvarlig for utdanningen ved Norges Idrettshøyskole for fysioterapeuter til å bli Aktiv instruktør spesialisert til å trene kreftpasienter ved lokale treningssentre rundt omkring i kommunene. Treningstilbudet ved Pusterommene er enda ikke et standardisert tilbud for alle kreftpasienter og informasjonen om dette tilbudet når heller ikke likt frem til alle pasienter.
Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag	Tykk- og endetarmskreft er definert av Verdens helseorganisasjon (WHO) og den internasjonale klassifikasjonen av sykdommer (ICD); ICD-10-klassifikasjonen og underklassen C18-20. De fleste tilfeller av tykk- og endetarmskreft er adenokarsinomer (15). Tykk- og endetarmskreft er den tredje mest hyppige kreftformen i verden og også blant de fire mest vanlige kreftformene i Norge med totalt 4995 nye tilfeller i 2024 (16). I Norge er 43 049 personer registrert i dag som lever med eller etter en tykk- og endetarmskreft diagnose. Fem års relativ total overlevelse har siden 1965 økt fra 28-35 % til 69-75 % i 2024, avhengig av kjønn og krefttype. Overlevelsen avhenger også av i hvilken grad kreften har utviklet seg og hvor den er lokalisert. Ved lokalisering i tarmveggen (stadium I) er fem års relativ overlevelse 97 % og 94 % for henholdsvis tykktarmskreft og endetarmskreft. Ved regional spredning til lymfeknutene (stadium II og III) er fem års relativ overlevelse på om lag 84 % og 82 %, mens ved fjernspredning til andre organer (stadium IV) er fem års relativ overlevelse så lav som 19% og 24 % for henholdsvis tykktarmskreft og endetarmskreft. Stadium inndelingen baserer seg på TNM-systemet, med utbredelse av primærtumor (T), om det er spredning til lymfeknuter (N) og om det er fjernspredning til andre organer (M) (16–18). I Norge ble det i 2024 utført omtrent 807 elektive operasjoner for endetarmskreft (stadium I–III) og 3 743 for tykktarmskreft (alle stadier). I løpet av siste 4-årsperiode fikk omtrent 740 pasienter hvert år adjuvant behandling for tykktarmskreft stadium III etter kirurgi (19).
Dagens behandling	Vanligste behandlinger er kirurgi og kjemoterapi. En del pasienter får også strålebehandling, immunterapi eller målrettet medikamentell behandling (19). Kreftsvulsten og deler av tarmen og nærliggende lymfeknuter fjernes ved kirurgi. Noen pasienter får midlertidig eller permanent utlagt tarm. Kjemoterapi gis hovedsakelig etter kirurgi, men noen får dette også før. Dette gjelder særlig for endetarmskreft, der rundt 30-40 % av pasientene får neoadjuvant behandling med stråleterapi ofte kombinert med, eller etterfulgt av, kjemoterapi. Ved sykdom som ikke kan opereres, og ved fjernspredning kan man gi kjemoterapi. Det er ikke etablert et nasjonalt tilbud for strukturert og individuelt tilpasset trening etter tykktarmskreft i den norske helsetjenesten. Flere sykehus har etablert Pusterom med tilbud

	om gruppebasert og individuelt tilpasset trening, men kapasitet, varighet og opplegg varierer fra sykehus til sykehus.
Helseøkonomi	Analyser av data basert på «Global burden of disease database 2021» viser at tykk-og endetarmskreft er blant de kreftformene med høyest sykdomsbyrde, insidens, funksjonsjusterte leveår og dødelighet verden over, og dette har økt betraktelig i perioden fra 1990 til 2021. Mye av denne økningen kan forklares med aldring og befolkningsvekst. Områder med høy sosiodemografisk indeks har mindre sykdomsbyrde grunnet disse epidemiologiske endringene, mens byrden er fortsatt høy i områder med lav sosiodemografisk indeks (20). Dette støttes også av beregninger basert på data for dødelighet forårsaket av kreftsykdommer fra GLOBOCAN 2020 databasen fra 31 europeiske land (21). En studie fant at et 18-ukers treningsprogram som tilleggsbehandling for tarmkreft resulterte i bedre helse og kostnadsbesparelser (22). Funn fra CHALLENGE-studien, kombinert med klinisk dokumentasjon fra observasjonsstudier, gir forutsetning for å kunne utføre helseøkonomiske analyser.

4. Dokumentasjonsgrunnlag

ID2025_092 Strukturert trening som tilleggsbehandling ved tykktarmskreft

4.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Vi har gjort et innledende litteratursøk, og har identifisert flere nyere publikasjoner som oppsummerer eksisterende forskning:

-Filis et al, 2025: Oversikt over oversikter (paraplyoversikt) av effekt av fysisk aktivitet hos pasienter med tidligere kreftdiagnose (brystkreft, prostatakreft, kolorektalkreft, lungekreft). Oversikten inneholder 102 publikasjoner og litteratursøk ble utført i 2024 (23).

-Yang et al, 2025: Oversikt over oversikter (paraplyoversikt) som undersøkte effekten av ulike rehabiliteringstiltak etter kolorektalkreft. Oversikten inneholder 60 systematiske oversikter, som inkluderte 761 randomiserte studier (24).

-Marcozannes et al, 2024: Systematisk oversikt (Global Cancer Update programme, CUP programme) som undersøkte sammenheng mellom fysisk aktivitet hos pasienter med tidligere kolorektalkreft og total overlevelse, sykdomsfri overlevelse og tilbakefall. Oversikten inkluderte 16 observasjonsstudier med over 80 000 pasienter. Litteratursøk utført i 2022 (25).

-McGettigan et al, 2020: Cochrane-oversikt som oppsummerer effekt av fysisk aktivitet på fysisk og mental helse hos pasienter med ikke-avansert kolorektalkreft under og etter behandling (14).

-Mao et al, 2025: Systematisk oversikt som undersøkte effekten av intervensjoner med fysisk aktivitet på fysisk aktivitetsnivå hos pasienter med gjennomgått kolorektalreft (26).

Vi har ikke søkt etter enkeltstudier, men tar med studien som ligger til grunn for det innsendte forslaget om metodevurdering:

-Corneya KS et al, 2025 (CHALLENGE-studien): Randomisert kontrollert studie med nærmere 900 pasienter med kolorektalkreft, som etter fullført konvensjonell behandling ble randomisert til et 3-årig strukturert treningsprogram eller kontrollgruppe. Pasientene ble fulgt i 8 år og utfall var sykdomsfri overlevelse og total overlevelse (2).

Helseøkonomi: Vi har ikke funnet helseøkonomiske analyser utført i en norsk setting (kun enkelt ikke-systematisk søk).

4.2 Pågående kliniske studier

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontroll-gruppe	Hoved-utfallsmål	Studie-nr	Tidsperspektiv resultater
Vi har ikke identifisert pågående studier som undersøker effekt av strukturert treningsintervensjon på endepunkter som sykdomsspesifikk og total overlevelse blant pasienter med tykk- og endetarmskreft.					

4.3 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering ***- nasjonalt/lokalt -***	FHI utførte i 2016 en kunnskapsoppsummering (oversikt over oversikter, såkalt paraplyoversikt) på oppdrag fra Kreftforeningen og Aktiv mot kreft. Oversikter som undersøkte effekt av trening i) under behandling og ii) etter behandling for kreft (alle typer) ble inkludert (27).
Metodevurdering / systematisk oversikt - ***internasjonalt -***	Vi har ikke identifisert metodevurderinger, men flere nyere systematiske oversikter (se punkt 4.1).
Metodevarsel	Ingen relevante identifisert
Publikasjoner ved revurdering	Ikke relevant

5. Referanser

1. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Expert Report. Diet, nutrition and physical activity. 2018.

2. Courneya KS, Vardy JL, O'Callaghan CJ, Gill S, Friedenreich CM, Wong RKS, mfl. Structured Exercise after Adjuvant Chemotherapy for Colon Cancer. New England Journal of Medicine 2025.393(1):13–25. DOI: 10.1056/NEJMoa2502760.

3. Aktiv mot kreft. [lest 2026]. Tilgjengelig fra: https://aktivmotkreft.no/

4. Jeon JY. Exercise as a new therapeutic modality in oncology: CHALLENGE trial refines survivorship care. Nature Reviews Clinical Oncology 2025.22(12):900–1. DOI: 10.1038/s41571-025-01071-5.

5. Structured Exercise Program Improves Survival Outcomes in Patients With Stage III or High-Risk Stage II Colon Cancer. The ASCO Post. Tilgjengelig fra: https://ascopost.com/issues/june-10-2025/structured-exercise-program-improves-survival-outcomes-in-patients-with-stage-iii-or-high-risk-stage-ii-colon-cancer/

6. Brodwall K. Kreftpasienter som trener, lever lenger. Tidsskrift for Den norske legeforening 2025. DOI: 10.4045/tidsskr.25.0507. Tilgjengelig fra: https://tidsskriftet.no/2025/09/fra-andre-tidsskrifter/kreftpasienter-som-trener-lever-lenger

7. WHO Guidelines on Physical Activity and Sedentary Behaviour. 1st ed. Geneva: World Health Organization; 1 s.

8. Markozannes G, Becerra-Tomás N, Cariolou M, Balducci K, Vieira R, Kiss S, mfl. Post-diagnosis physical activity and sedentary behaviour and colorectal cancer prognosis: A Global Cancer Update Programme (CUP Global) systematic literature review and meta-analysis. International Journal of Cancer 2024.155(3):426–44. DOI: 10.1002/ijc.34903.

9. Yabroff KR, Lawrence WF, Clauser S, Davis WW, Brown ML. Burden of Illness in Cancer Survivors: Findings From a Population-Based National Sample. JNCI Journal of the National Cancer Institute 2004.96(17):1322–30. DOI: 10.1093/jnci/djh255.

10. Van Leersum NJ, Janssen-Heijnen MLG, Wouters MWJM, Rutten HJT, Coebergh JW, Tollenaar RAEM, mfl. Increasing prevalence of comorbidity in patients with colorectal cancer in the South of the Netherlands 1995–2010. International Journal of Cancer 2013.132(9):2157–63. DOI: 10.1002/ijc.27871.

11. Shack LG, Rachet B, Williams EMI, Northover JMA, Coleman MP. Does the timing of comorbidity affect colorectal cancer survival? A population based study. Postgraduate Medical Journal 2010.86(1012):73–8. DOI: 10.1136/pgmj.2009.084566.

12. Jørgensen TL, Hallas J, Friis S, Herrstedt J. Comorbidity in elderly cancer patients in relation to overall and cancer-specific mortality. British Journal of Cancer 2012.106(7):1353–60. DOI: 10.1038/bjc.2012.46.

13. Simmonds PD, Best L, George S, Baughan C, Buchanan R, Davis C, et al. Surgery for colorectal cancer in elderly patients: a systematic review. Colorectal Cancer Collaborative Group. Lancet (London, England) 2000.356(9234):968–74.

14. McGettigan M, Cardwell CR, Cantwell MM, Tully MA. Physical activity interventions for disease-related physical and mental health during and following treatment in people with non-advanced colorectal cancer. Cochrane Colorectal Group, redaktør. Cochrane Database of Systematic Reviews 2020.2020(5). DOI: 10.1002/14651858.CD012864.pub2. Tilgjengelig fra: http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD012864.pub2

15. World Health Organization. Colorectal cancer. Geneva; 2023. Tilgjengelig fra: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/colorectal-cancer

16. Cancer Registry of Norway, Norwegian Institute of Public health. Cancer in Norway 2024- Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Oslo; 2025.

17. Cancer Registry of Norway. Norwegian Institute of Public Health. Cancer in Norway 2024 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Special issue: Livet etter kreftdiagnose. Oslo; 2025.

18. World Health Organization. ICD-10 Version:2016 – Neoplasms – C00–D48. Geneva; 2016. Tilgjengelig fra: https://icd.who.int/browse10/2016/en#/C18-C20

19. Folkehelseinstituttet, Kreftregisteret. Årsrapport 2024 med resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for tykk- og endetarmskreft. Oslo: 2025. Tilgjengelig fra: https://www.fhi.no/kreft/kvalitetsregistrene/

20. Sun Y, Zhu G, Lian D, Amin B, Xu G, Wang J, mfl. Multi-dimensional analysis of the global burden of colorectal cancer disease from 1990 to 2021 and prediction of future trends: A comprehensive study based on the GBD database. Yang J, redaktør. PLOS One 2025.20(12):e0337216. DOI: 10.1371/journal.pone.0337216.

21. Hanly P, Soerjomataram I, Sharp L. Measuring the societal burden of cancer: The cost of lost productivity due to premature cancer-related mortality in E urope. International Journal of Cancer 2015.136(4). DOI: 10.1002/ijc.29105. Tilgjengelig fra: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.29105

22. May AM, Bosch MJC, Velthuis MJ, Van Der Wall E, Steins Bisschop CN, Los M, mfl. Cost-effectiveness analysis of an 18-week exercise programme for patients with breast and colon cancer undergoing adjuvant chemotherapy: the randomised PACT study. BMJ Open 2017.7(3):e012187. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-012187.

23. Filis P, Markozannes G, Chan DS, Mauri D, Foukakis T, Matikas A, mfl. Grading the evidence for physical activity and any outcome in cancer survivors: An Umbrella review of 740 meta-analytic associations. Critical Reviews in Oncology/Hematology 2025.207:104602. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2024.104602.

24. Yang M, Amatya B, Malik S, Song K, Marcella S, Voutier C, mfl. Effectiveness of rehabilitation interventions in patients with colorectal cancer: an overview of systematic reviews. Journal of Rehabilitation Medicine 2025.57:jrm40021. DOI: 10.2340/jrm.v57.40021.

25. Markozannes G, Becerra-Tomás N, Cariolou M, Balducci K, Vieira R, Kiss S, mfl. Post-diagnosis physical activity and sedentary behaviour and colorectal cancer prognosis: A Global Cancer Update Programme (CUP Global) systematic literature review and meta-analysis. International Journal of Cancer 2024.155(3):426–44. DOI: 10.1002/ijc.34903.

26. Mao J, Qiu X, Zhang Y, Wang C, Yang X, Li Q. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials for physical activity among colorectal cancer survivors: directions for future research. PeerJ 2025.13:e18892. DOI: 10.7717/peerj.18892.

27. Dahm KT, Larun L, Kirkehei I, Reinar LM. The effectiveness of physical exercise for people with cancer. Oslo: Norwegian Institute of Public Health;

6. Versjonslogg

ID2025_092 Strukturert trening som tilleggsbehandling ved tykktarmskreft

6.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
05.01.2026	Laget metodevarsel
Klikk eller trykk for å skrive inn en dato.	[Skrive hva som er gjort nytt]
Klikk eller trykk for å skrive inn en dato.	[Skrive hva som er gjort nytt]

Innspill til Nye metoder fra ansatte i spesialisthelsetjenesten

Nye metoder innhenter innspill fra fagmiljøer i helseforetakene og fra Legeforeningens fagmedisinske foreninger for å hjelpe Bestillerforum for nye metoder med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på og hvilken type metodevurdering det er mest hensiktsmessig å gi oppdrag om.

Innspillet blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum som blir publisert på nyemetoder.no. Husk derfor å ikke inkludere taushetsbelagte opplysninger, som for eksempel avtalepriser eller informasjon som kan spores til enkeltpasienter. Husk å fylle ut hele spørsmål 6 og 7.

Det er behov for korte og konsise innspill fra avdelinger/fagmiljøer.

Metode - fyll ut ID-nummer (ID2025_xxx)

ID2025_092 Strukturert trening som tilleggsbehandling etter adjuvant kjemoterapi for tykktarmskreft stadium II og stadium III

Spørsmål	Faglige innspill
1. Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	Det er ikke etablert nasjonalt tilbud for strukturert treningsopplegg etter adjuvant behandling for tykktarmskreft. Flere sykehus har etablert Pusterom, som stort sett tilbyr veiledet egentrening og gruppetrening under pågående adjuvant kjemoterapi. Kapasitet, varighet og opplegg varierer fra sykehus til sykehus. Mange pasienter vil ikke få tilbud om slik behandling grunnet kapasitetsutfordringer og tilgjengelighet.
2. Plass i norsk klinisk praksis - Er det klinisk behov for metoden? - Vil legemiddelet/det medisinske utstyret i metoden bli brukt i stedet for annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme i tillegg til dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	Den nye metoden baserer seg på resultater fra en randomisert fase III studie (CHALLENGE) som ved median 7,9års FU viste økt sykdomsfri overlevelse (HR 0,72), totaloverlevelse (HR 0,63) i intervensjonsgruppen som mottok strukturert treningsopplegg og adferdsstøtte sammelinget med kontrollgruppen som kun mottok skriftlig informasjon om fysisk aktivitet og kosthold. Effekten man oppnår er i nivå med nytten av adjuvant kjemoterapi, men som et tillegg til dette. Det anses derfor klinisk behov for metoden, som et tillegg til adjuvant kjemoterapi. Den nye metoden

	vil ha en sentral rolle da det ikke finnes et slik opplegg i dag.
3. Pasientpopulasjonen i Norge - Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	I følge årsrapport fra kvalitetsregisteret for tykktarmskreft mottok i gjennomsnitt 413 pasienter/år adjuvant kjemoterapi for stadium III tykktarsmkreft (2021-2024). Tall for stadium II er ikke rapportert. Det vil være pasienter som av ulike medisinske grunnet ikke kan gjennomgå et slikt strukturert treninggsopplegg som skissert eller ikke ønsker dette. Det vil også være pasienter som får residiv, som gjerne kommer ila de første 2 år etter kirurgi. Alder kan også være en begrensning. I studien var median alder 61 år, i den generelle populasjon ligger det rundt 75år (alle stadium).
4. Andre forhold - Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	Pasienter som i utgangspunktet hadde et fysisk aktivitetsnivå i henhold til helsedirektoratets anbefaling (>150min moderat intensitet), ECOG >1 og signifikant komorbiditet ikke ble inkludert i studien. Median alder (61) fraviker fra den generelle populasjonen (75). Økt sykdomsfri overlevelse (tid til residiv, ny kreftsykdom eller død) kan være påvirket av økt totaloverlevelse.
5. For metoder som ikke er legemidler (medisinsk utstyr/prosedyrer) - Er du kjent med om det finnes leverandører av tilsvarende metoder/utstyr?	Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.

6. Interesser og eventuelle interessekonflikter

Beskriv relasjoner eller aktiviteter som kan påvirke, påvirkes av eller oppfattes av andre å ha betydning for den videre håndteringen av metoden som det gis innspill på (for eksempel: økonomiske interesser i saken, oppdrag eller andre bindinger).

Sitter i skrivegruppen for revisjon av nasjonalt handlingsprogram for tykk- og endetarmskreft 2025, hvis det er å anse som en interessekonflikt.

7. Avsender av faglig innspill	
Sykehus	Haukeland Universitetssykehus
Avdeling	Kreftklinikken
Representert ved: Fagperson (navn og stilling)	Kristine Aasebø, overlege
Jeg er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet på nyemetoder.no (kryss av):	☒
Jeg har fylt ut hele punkt 6 «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av):	☒

Saksnummer 012-26 Oppsummering fra sekretariatet

Forslag: ID2025_098 Neoadjuvant immunterapi ved lokalt avanser kreft i tykktarm hos pasienter hvor tumorvev er positiv for dMMR/MSI.

Kort om metoden fra forslaget:

- Forslagstiller er en gruppe onkologer som er med i Norsk Gastrointestinal Cancer Gruppe og som arbeider spesifikt med colorektal kreft (tykk- og endetarmskreft).
- Forslaget gjelder et ønske om metodevurdering av bruken av neoadjuvant immunterapi ved lokalt avansert dMMR/MSI coloncancer, som beskrevet i den såkalte NICHE-2 studien.
- Forslagstiller skriver at NICHE-2 studien er en akademisk, utprøverinitiert studie, slik at firma BMS, som produserer nivolumab og ipilumimab, ikke har eierskap til data, og derfor heller ikke har søkt om godkjenning for bruk av kombinasjonsimmunterapi i denne behandlingssituasjonen. Det medfører at det ikke foreligger noen europeisk godkjenning for neoadjuvant immunterapi ved coloncancer.
- Forslagstiller mener at resultatene fra NICHE-2-studien er så overbevisende at de vil anbefale dette som behandling ved lokalt avansert kreft i tykktarm med tumorvev som er positiv for dMMR/MSI-test. I hovedsak innebærer det lokalt avanserte svulster som er vanskelig resektable, T4- svulster og avanserte T3 svulster.
- Forslagstiller anslår at dette er aktuelt for ca. 120 pasienter i Norge.
- Forslagstiller mener at det er potensiale for betydelig færre tilbakefall og mindre ressursbruk i oppfølgingen av pasientene.

Egnethetsvurdering fra Direktoratet for medisinske produkter (vedlagt):

- Legemidlene har ikke markedsføringstillatelse (MT) i Europa for denne bruken. Per 07.01.2025 er det ikke offentliggjort informasjon fra EMA (det europeiske legemiddelbyrået) om at det foreligger pågående søknader ved gjeldende indikasjon i Europa.
- Behandlingen er kortvarig.
- DMP har gjort et forenklet litteratursøk for å få et inntrykk av dokumentasjonsomfanget for metoden, inkludert eventuelt tidligere metodevurderinger på området.
- Vurdering fra DMP: DMP anerkjenner at de foreløpige resultatene fra NICHE-2 virker lovende. Studien har imidlertid flere svakheter, for eksempel mangel på kontrollgruppe og kort oppfølgingstid. Dette vanskeliggjør kontekstualisering av resultater. En randomisert studie er ønskelig for å vurdere nytte-risikoforholdet. Videre, belyses ikke totaloverlevelse (OS) i studien. Det er uklart ut fra studieresultatene hvilke pasienter som eventuelt skal behandles med neoadjuvant immunterapi.
- Anbefaling fra DMP: DMP har opplyst saken i egnethetsvurderingen, og vurderer at en metodevurdering i mindre grad vil kunne tilføre ytterligere informasjon av betydning for beslutningstaker. DMP mener opplysninger i egnethetsvurderingen sammen med et prisnotat kan være tilstrekkelig som beslutningsstøtte i denne saken.

Innspill – innspillene er vedlagt

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:

- Helse Midt-Norge RHF: Ingen innspill.
- Helse Nord RHF: Ingen innspill.
- Helse Sør-Øst RHF: 1 innspill.

- Helse Vest RHF: 1 innspill.

Innspill fra Helsedirektoratet:
Divisjon spesialisthelsetjenester og internasjonalt samarbeid: Kan påvirke handlingsprogrammet for kolorektalkreft.

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 forslagsstiller kjent med dokumentet Veiledende kriterier for håndtering av medisinsk utstyr i Nye metoder (link) (kryss av): ☐

Opplysninger om forslagsstiller

Navn/kontaktperson	Morten Brændengen
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Diakonhjemmet sykehus
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	morten.braendengen@diakonsyk.no
Dato for innsending av forslag	29.10.25

Opplysninger om metoden som foreslås

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*
   *Denne kan endres under den videre behandlingen i systemet for Nye metoder:

   Søknad om nasjonal metodevurdering for bruk av immunterapi neoadjuvant ved lokalt avansert kreft i tykktarm

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

   På vegne av en samlet faggruppe av onkologer i NGICG-CR, ønsker vi å søke om metodevurdering for bruk av neoadjuvant immunterapi ved lokalt avansert dMMR/MSI coloncancer, som beskrevet i NICHE-2 studien (N Engl J

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

Resultatene fra NICHE-2 studien er svært overbevisende, og det er enighet i den nasjonale faggruppen NGICG-CR om at dette vil være anbefalt behandling ved lokalt avansert kreft i tykktarm med tumorvev som er positiv for dMMR/MSI test.

Dette vil i hovedsak innebære lokalt avanserte svulster som er vanskelig resektable, T4 svulster og avanserte T3 svulster.

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.*

Immunterapi med PD1-hemmer (pembrolizumab) er godkjent som rutinebehandling ved kolorektal kreft med spredning, dersom tumorvevet uttrykker dMMR/MSI. Dette er vel begrunnet ut fra randomiserte kliniske studier, og behandlingen er beskrevet i nasjonalt handlingsprogram for tykk- og endetarmskreft (Kreft i tykktarm og endetarm – handlingsprogram - Helsedirektoratet).

I patologidelen av handlingsprogrammet beskrives analyser av MMR og MSI på følgende vis:

- **Mismatch reparasjonsproteiner (MMR):**

  Ved immunhistokjemi undersøkes uttrykk av de fire reparasjonsproteinene MLH1, PMS-2, MSH-2 og MSH-6. Omtales som «proficient» om alle uttrykkes (pMMR), og som «deficient» (dMMR) om en eller flere ikke uttrykkes.

- **Mikrosatelitt instabilitet (MSI)** forårsakes av manglende funksjon av de proteinene som skal reparere feil ved nydanning av DNA etter splitting med DNA polymerase. Dette gir opphopning av mutasjoner spesielt i områder med repetisjoner av nukleotider (mikrosatelitter), og kan testes ved forskjellige metoder.

- PCR: Et begrenset antall spesifikke primere benyttes for å koble seg på områder på DNA som koder for mikrosatelitter.
- NGS: En lang rekke områder som koder for mikrosatelitter kan undersøkes samtidig, men søket etter de «riktige» områdene er også her av vesentlig betydning.

Prevalensen av dMMR/MSI i adenokarsinomer i tykktarm oppgis til å være rundt 10-15 %. Analyser av tumorvevet for påvisning av dMMR/MSI gjøres nå som reflekstesting hos alle pasienter som får påvist kreft i tykktarm.

I 2022 ble det for første gang presentert data på den europeiske ESMO-kongressen, der immunterapi ble gitt neoadjuvant, det vil si som en forbehandling før planlagt kirurgi av pasienter med lokalt avansert kreft i tykktarm. Pasientene var først diagnostisert med biopsi fra tarm som viste malignitet (adenocarcinom), og deretter viste immunhistokjemisk undersøkelse at tumorvevet uttrykte dMMR. Pasientene ble så inkludert i en klinisk fase II studie, der alle fikk immunterapi henholdsvis som kombinasjonsbehandling med PD1-hemmer (Nivolumab) og CTLA-4 hemmer med Ipilumimab på behandlingsdag 1 og monoterapi med Nivolumab på behandlingsdag 14. Alle pasientene ble operert innen 6 uker fra behandlingsstart.

Resultatene av studien (NICHE-2) ble publisert i N Engl J Med i juni 2024. 115 pasienter ble inkludert, og alle ble operert. 113 ble operert innen planlagt tid på 6 uker etter start behandling. Bivirkninger, grad III-IV, ble registrert hos 5 pasienter (4%) og ingen avsluttet behandling pga alvorlige 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 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.

Av 111 pasienter som ble inkludert i endelige analyser, viste histologisk undersøkelse av operasjonspreparat at 75 pasienter (68%) hadde patologisk komplett respons, og totalt 105 pasienter (95%) hadde «major» respons, dvs at det var < 10% gjenværende tumorceller.

Ved ESMO konferansen i Barcelona høsten 2024 ble det presentert 3 års sykdomsfri overlevelse, og denne viste at ingen av de 115 pasientene hadde fått tilbakefall av kreftsykdommen (DFS 100%).

Dette er foreløpig kun presentert i abstract fra ESMO, og ikke publisert som artikkel i tidsskrift.

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?)

Denne gruppen av pasienter med lokalt avansert tykktarmskreft får ikke standard neoadjuvant behandling per i dag. Mange opereres primært, mens noen er aktuelle for cellegift før operasjon. Risiko for tilbakefall/recidiv er ganske betydelig i denne gruppen.

Ved ESMO konferansen i Barcelona høsten 2024 ble det presentert 3 års sykdomsfri overlevelse etter NICHE studien, og denne viste at ingen av de 115 pasientene hadde fått tilbakefall av kreftsykdommen (DFS 100%).

Dette vil bli publisert i et anerkjent tidsskrift i nærmeste fremtid (muntlig meddelelse fra førsteforfatter Myriam Chalabi).

6. Forslaget gjelder:

	Ja	Nei
En metode som er aktuell for spesialisthelsetjenesten	☒	☐
En 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	☐	☐
Revurdering/utfasing av en metode som er tatt i bruk i klinisk praksis	☐	☐

Eventuelle kommentarer til bruken av metoden:

Behandlingen er gitt til enkelte utvalgte pasienter med samme god effekt som i NICHE studien. Alle pasienter har hatt patologisk komplett remisjon, og ingen har fått tilbakefall.

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:

Dette er svært kortvarig behandling som ikke vil gi økte utgifter i spesialisthelse tjenesten sammenlignet med alternativer for behandling i dag.

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

Ja	Nei
☒	☐

Angi eventuelt hvilke og kommenter eventuelt behov for endringer:

Behandlingen og de vitenskapelige resultater som er publisert er omtalt i nasjonale faglige retningslinjer.

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?)

Disse pasientene vil behandles av onkologer og gastrokirurger i tett samarbeid.

Øvrige involverte yrkesgrupper vil være radiolog, anestesilege og ulike sykepleiere.

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

Lokalt avansert kreft i tykktarm.

Forventet effekt

Ca 70 % får patologisk komplett remisjon. Ingen pasienter har fått tilbakefall 3 år etter operasjon (ref ESMO 2024,og tidligere omtale i søknaden).

Sikkerhet og bivirkninger

Immunrelaterte bivirkninger av ipilumimab og Nivolumab, men ingen økning av bivirkninger utover det som er vel beskrevet for denne kombinasjonen.

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Ca 120 pasienter

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Behandling med immunterapi intravenøst dag 1 og 14. Ingen økte bivirkninger ved kirurgien, men potensiale for betydelig færre tilbakefall og mindre ressursbruk i oppfølgingen av pasientene.

Det at flere pasienter blir kurert gir mindre ressursbruk totalt sett.

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

M. Chalabi et al, N Engl J Med i juni 2024

Abstract ESMO 2022 og 2024 (Chalabi et al)

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

BMS (Bristol -Myers Squibb) produserer Ipilumimab og Nivolumab.

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

NICHE-2 studien er en akademisk, utprøver-initiert studie, slik at BMS, som produserer Nivolumab og Ipilumimab, ikke har eierskap til data, og har derfor heller ikke har søkt om godkjenning for bruk av kombinasjons-immunterapi i denne behandlingssituasjonen. Det medfører at det ikke foreligger noen europeisk godkjenning for neoadjuvant immunterapi ved coloncancer.

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

Resultatene fra NICHE-2 studien er svært overbevisende, og det er enighet i den nasjonale faggruppen NGICG-CR om at dette vil være anbefalt behandling ved lokalt avansert kreft i tykktarm med tumorvev som er positiv for dMMR/MSI test. Pasienten skal være diskutert på tverrfaglig møte, MDT, og det skal være karakteristika ved svulsten som gjør at primær operasjon vil være komplisert, og med risiko for ufri margin (R1-reseksjon).

For å kunne gi behandling med immunterapi har man i de nordiske landene (nasjonale handlingsprogram og muntlig informasjon) definert de lokalt avanserte svulstene som inoperable, og benyttet immunterapi som konverterings terapi fra inoperabel til operabel svulst. Man har da gitt gjeldende behandlingsopplegg som ved palliativ behandling med 4 kurer Pembrolizumab før evaluering og operasjon.

Kombinasjonsbehandling med Nivolumab og Ipilumimab ved metastatisk sykdom er nå godkjent ut fra gjeldende evidens, og er lagt inn for godkjenning i vårt nasjonale handlingsprogram. Det gjør at neoadjuvant kombinasjonsbehandling, som i NICHE-2 studien, baseres på ytterligere bedret dokumentasjon som effektiv behandling ved coloncancer.

Det er derfor et unisont ønske fra faggruppen i NGICG at det gjøres en nasjonal metodevurdering.

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.)

Ingen interessekonflikter

Egnethetsvurdering	
ID-nummer	**ID2025_098**
Handelsnavn (virkestoff)	Immunterapi (nivolumab og ipilimumab)
Virkningsmekanisme	Nivolumab og ipilimumab er antistoffer som binder seg til reseptorer (henholdsvis programmert celledød-1; PD-1, og cytotoksisk T-lymfocytt-antigen-4; CTLA-4) på T-celler. Disse reseptorene har funksjoner som regulerer aktiviteten til T-cellene, og antistoffbinding fører til at T-celleresponsen øker. Nivolumab og ipilimumab har forskjellige, men komplementære virkningsmekanismer som kombinert kan resultere i forbedret antitumorrespons.
Regulatorisk status	Legemidlene har ikke markedsføringstillatelse (MT) i Europa for denne bruken. Per 07.01.2025 er det ikke offentliggjort informasjon fra EMA om at det foreligger pågående søknader ved gjeldende indikasjon i Europa.
Aktuell bruk	Kombinasjon av neoadjuvant immunterapi (nivolumab + ipilimumab) hos pasienter med ikke-metastatisk, lokalt avansert, mismatch repair deficient (dMMR) eller mikrosatelitt instabil (MSI) tykktarmskreft som tidligere er ubehandlet.
Dosering	Nivolumab 3 mg/kg + ipilimumab 1 mg/kg på dag 1, nivolumab 3 mg/kg på dag 15, som intravenøs infusjon, etterfulgt av kirurgi.
Forslag	**Anmodning om vurdering**
Innsendt av	Norsk Gastrointestinal Cancer Gruppe faggruppe tarmkreft (NGICG-CR) ved Morten Brændengen, Diakonhjemmet sykehus
Bakgrunn	dMMR/MSI subtypen av tykktarmskreft skyldes feil i proteinene som korrigerer DNA i replikasjonsprosessen, det såkalte mismatch-repair (MMR) systemet. Omtrent 10 – 15 % av tykktarmskreft er dMMR/MSI-H positiv. I perioden 2020-2024 var 5 års relativ overlevelse for pasienter operert for tykktarmskreft i stadium II og III henholdsvis omtrent 94 % og 76 % (uavhengig av dMMR/MSI status). Estimert andel av tykktarmskreftpasienter i stadium I-III som får metastaser inntil 5 år etter operasjon var i samme tidsperiode omtrent 13 %[1]. Påvisning av dMMR/MSI i tidlig stadium er en prognostisk faktor for bedre overlevelse. Den aktuelle bruken gjelder lokalt avansert tykktarmskreft. Dette tilsvarer typisk AJCC stadium II og III. Det ble diagnostisert 1908 nye tilfeller av stadium II/III tykktarmskreft i Norge i 2024. Dette tilsier at omtrent 200-300 pasienter kan være aktuelle for behandling årlig. Forslagsstiller og andre klinikerinnspill til forslaget antyder at metoden ikke er like aktuell for alle i stadium II/III. Deres pasientanslag varierer mellom 40-130 pasienter årlig. Det foreligger nasjonale retningslinjer for behandling av tykktarmskreft, senest oppdatert 22. oktober 2025[2]. Kurativ kirurgi uten neoadjuvant behandling er aktuelt for de fleste med dMMR/MSI- i stadium II eller III, men noen få mottar neoadjuvant/preoperativ kjemoterapi. Adjuvant kjemoterapi (etter operasjon) er aktuelt for de fleste i stadium III og for

[1] Årsrapport 2024 med resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for tykk- og endetarmskreft. Oslo: Folkehelseinstituttet, Kreftregisteret, 2025.

[2] https://www.helsebiblioteket.no/innhold/nasjonal-faglig-retningslinje/tykk-og-endetarmskreft

	noen i stadium II. En kliniker som har gitt innspill til forslaget, mener at foreliggende metode vil kunne erstatte adjuvant kjemoterapi. Pembrolizumab som monoterapi er innført til førstelinjebehandling av voksne pasienter med metastatisk dMMR (mismatch repair deficient) eller MSI-H (microsatellite instability-high) kolorektal kreft (ID2020_078). Nylig ble også nivolumab i kombinasjon med ipilimumab innført til en lignende indikasjon (ID2024_037).
Begrunnelse i forslag	Forslagstiller ønsker en nasjonal metodevurdering for bruk av neoadjuvant immunterapi ved lokalt avansert dMMR/MSI tykktarmskreft, som beskrevet i NICHE-2 studien[3].
Vurdering fra Direktoratet for medisinske produkter	Forslaget gjelder neoadjuvant kombinasjonsbehandling med immunterapi (nivolumab + ipilimumab) ved tidligere ubehandlet lokalavansert dMMR/MSI tykktarmskreft. Den foreslåtte bruken er utenfor godkjent indikasjon, og det er p.t. ikke sendt inn søknad til EMA om MT. DMP har gjort et forenklet litteratursøk for å få et inntrykk av dokumentasjonsomfanget for metoden, inkludert eventuelt tidligere metodevurderinger på området: - Det ble ikke identifisert tidligere relevante norske systematiske oversikter, metodevurderinger eller metodevarsler. - Ingen pågående eller fullførte relevante metodevurderinger internasjonalt. - To relevante systematiske oversikter ble identifisert, den ene fra 2023 og den andre fra 2025[4]. Oversikten fra 2025 viser til 8 prospektive kliniske fase II studier av ulike typer immunterapi hos voksne med stadium II/III dMMR/MSI-H kolorektalkreft på totalt 352 pasienter. Denne oversikten konkluderer med at neoadjuvant immunterapi viser høye patologiske og kliniske responsrater. Neoadjuvant immunterapi kan bli et alternativ til kirurgi ved dMMR/MSI-H kolorektalkreft dersom langtids livskvalitetsdata viser seg bedre enn dagens standard kirurgiske prosedyre, og dersom kostnader og toksisitet er konkurransedyktige. Imidlertid er det nødvendig med lengre oppfølgingstid, prediktive biomarkører og randomiserte sammenligninger før metoden tas rutinemessig i bruk i klinisk praksis. - Det er i tillegg publisert en rekke rapporter av enkeltpasienter (*case reports)* som har mottatt immunterapi for stadium II/III dMMR/MSI tykktarmskreft. - En pågående klinisk studie av nivolumab + ipilimumab i tidlig stadium (I-III) koloncancer ble identifisert, dette er en

[3] https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2400634

[4] Chakrabarti S, Grewal US, Vora KB, Parikh AR, Almader-Douglas D, Mahipal A, et al. Outcome of Patients With Early-Stage Mismatch Repair Deficient Colorectal Cancer Receiving Neoadjuvant Immunotherapy: A Systematic Review. JCO precision oncology 2023;7:e2300182. DOI: 10.1200/PO.23.00182

Mirza W, Khan ME, Iqbal H, Khan A, Moeen-Ud-Din MB, Khan HM, et al. Neoadjuvant Immune Checkpoint Inhibition in MSI-H/dMMR Colorectal Cancer: A Systematic Review of Prospective Trials Evaluating Efficacy, Pathologic Response, and Surgical Outcomes. J Gastrointest Cancer 2025;56(1):236. DOI: https://dx.doi.org/10.1007/s12029-025-01358-x

	eksplorativ fase II studie, NICHE (NCT03026140[5]). NICHE-2 som forslagsstiller viser til, består av 32 pasienter med MSI tumor fra den opprinnelige protokollen, analysert sammen med en kohort på 83 pasienter med T3 eller høyere svulst, N+, eller begge (TNM stadieinndeling) som ble lagt til etter studiestart (N=115) . NICHE-2[6] er en utprøverinititiert, åpen, ukontrollert, multisenterstudie av immunterapi hos pasienter med tykktarmskreft i tidlig fase. Pasienter med MSI tumor ble behandlet med en kort kur nivolumab + ipilimumab før kirurgi. Studiens koprimære endepunkter var sikkerhet (kirurgi med ikke mer enn 2 uker forsinkelse i forhold til planlagte innen 6 uker etter inklusjon i studien), og sykdomsfri overlevelse (DFS) etter 3 år. Sekundære endepunkter var patologisk respons og translasjonelle genomiske analyser. Median alder var 60 år, 58 % var kvinner. 67 % hadde stadium III sykdom (radiologisk vurdering), og 64 % hadde cT4 tumor. 32 % hadde Lynch syndrom (arvelige MMR-defekter). Alle 115 pasienter ble inkludert i sikkerhetsanalysene. 111 oppfylte inklusjonskriteriene og ble inkludert i effektanalysene. Hovedresultater etter median oppfølgingstid 26 måneder (spenn 9 -65): - Ingen pasienter har foreløpig opplevd tilbakefall. Ved datakutt hadde 37 pasienter lengre oppfølgingstid enn 3 år. - 98 % (97,5 % KI: 93 – 100) gjennomførte planlagt kirurgi. 2 pasienter gjennomførte kirurgi, men forsinket med mer enn 2 uker. - 73 pasienter (63 %) opplevde minst én immunrelatert bivirkning. Grad 3-4 immunrelaterte bivirkninger oppsto hos 5 pasienter (4 %). 9 pasienter (8 %) med stoffskiftesykdom og 4 pasienter (3 %) med binyrebarksvikt mottar langvarig erstatningsterapi. Ingen pasienter avsluttet behandling grunnet uønskede hendelser. - Patologisk respons ble oppnådd hos 98 %. Komplett patologisk respons (0 % viabel resttumor) ble oppnådd hos 68 %. «Major» patologisk respons (≤ 10 % viabel resttumor) ble oppnådd hos 95 % DMP anerkjenner at de foreløpige resultatene fra NICHE-2 virker lovende. Studien har imidlertid flere svakheter, for eksempel mangel på kontrollgruppe og kort oppfølgingstid. Dette vanskeliggjør kontekstualisering av resultater. En randomisert studie er ønskelig for å vurdere nytte-risikoforholdet. Videre, belyses ikke totaloverlevelse (OS) i studien. OS er antakelig den viktigste indikatoren på nytten av metoden. Det er uklart ut fra studieresultatene hvilke pasienter som eventuelt skal behandles med neoadjuvant immunterapi. Behandlingen er kortvarig med to infusjoner nivolumab 3 mg/kg og én infusjon ipilimumab 1 mg/kg. Legemiddelkostnadene per pasient er omtrent 140 000 NOK (maksimal AUP uten mva.). Dette er basert på

[5]https://clinicaltrials.gov/study/NCT03026140
[6] Chalabi M, et al. N Engl J Med 2024;390:1949-1958
https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2400634#t1

	antatt gjennomsnittsvekt ved 60 år på 73 kg for kvinner og 86 kg for menn[7], samt en kvinneandel på 58 %.
Anbefaling fra Direktoratet for medisinske produkter (knyttet til metodevurdering)	DMP har opplyst saken i egnethetsvurderingen, og vurderer at en metodevurdering i mindre grad vil kunne tilføre ytterligere informasjon av betydning for beslutningstaker. DMP mener opplysninger i egnethetsvurderingen sammen med et prisnotat kan være tilstrekkelig som beslutningsstøtte i denne saken.

Versjonslogg*

Dato	Hva
09.01.2026	Egnethetsvurdering ferdigstilt hos DMP

*Egnethetsvurderinger oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no. Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.

[7] Abel MH TT. Kartlegging av kostholdsvaner og kroppsvekt hos voksne i Norge basert på selvrapportering – Resultater fra Den nasjonale folkehelseundersøkelsen 2020. Rapport 2021. Folkehelseinstituttet, editor. Oslo2021.

Innspill til Nye metoder fra ansatte i spesialisthelsetjenesten

Nye metoder innhenter innspill fra fagmiljøer i helseforetakene og fra Legeforeningens fagmedisinske foreninger for å hjelpe Bestillerforum for nye metoder med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på og hvilken type metodevurdering det er mest hensiktsmessig å gi oppdrag om.

Innspillet blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum som blir publisert på nyemetoder.no. Husk derfor å ikke inkludere taushetsbelagte opplysninger, som for eksempel avtalepriser eller informasjon som kan spores til enkeltpasienter. Husk å fylle ut hele spørsmål 6 og 7.

Det er behov for korte og konsise innspill fra avdelinger/fagmiljøer.

Metode - fyll ut ID-nummer (ID2025_xxx)

ID2025_098

Spørsmål	Faglige innspill
1. Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	For majoriteten av pasientene med colon cancer være direkte operasjon, noen få vil få neoadjuvant kjemoterapi hvis man anser sykdommen som direkte ikke-operabel. -Komparator: Kirurgi etterfulgt av standard adjuvant kjemoterapi. Stadium III dMMR: oksaliplatin-basert adjuvant kjemoterapi (FOLFOX/CAPOX) i opptil 6 måneder. Stadium II dMMR: som hovedregel observasjon etter kirurgi; adjuvant kjemoterapi vurderes kun ved helt spesielle høyrisiko-trekk, men dokumentasjonen for gevinst er svak.
2. Plass i norsk klinisk praksis - Er det klinisk behov for metoden? - Vil legemiddelet/det medisinske utstyret i metoden bli brukt i stedet for annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme i tillegg til dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	Det foreligger et tydelig klinisk behov for metoden for pasienter med lokalt avansert dMMR/MSI-høy tykktarmskreft, fordi denne undergruppen har begrenset nytte av konvensjonell fluoropyrimidinbasert adjuvant kjemoterapi, mens neoadjuvant immunterapi gir svært høye rater av major og komplett patologisk respons, betydelig tumordownstaging og potensielt bedre langtidskontroll. Studien NICHE-2 viser nær universell patologisk respons, lav immunrelatert toksisitet og uendret mulighet for kurativ kirurgi, noe som adresserer et reelt udekket behandlingsbehov i dagens praksis.

	Metoden vil i praksis bli brukt i stedet for dagens strategi med kirurgi først, og eventuelt adjuvant kjemoterapi for lokalt avansert dMMR/MSI-høy coloncancer, ikke som tillegg til denne. Hos stadium III dMMR-pasienter vil neoadjuvant immunterapi kunne erstatte eller redusere behovet for oksaliplatinbasert adjuvant kjemoterapi, og hos de fleste stadium II dMMR-pasienter vil den erstatte et behandlingsforløp som i dag ofte er begrenset til kirurgi alene. Man vil da hos disse pasientene, utifra NICHE-2 datene, unngå oxaliplatin beaser adjuvant kjemoterapi, som kan gi betydelige bivirkninger og seneffekter. Den foreslåtte metoden vil få en sentral, men selektiv rolle som standardbehandling ved høyrisikotumorer (T4, truet reseksjonsrand, behov for omfattende reseksjon/stomi) i en klart definert biomarkørsubgruppe (dMMR/MSI-høy), særlig ved regions- og universitetssykehus med tverrfaglig kolorektalmiljø. Sammenlignet med dagens alternativer representerer metoden en praksisendrende, kurativt rettet strategi med dokumentert overlegen lokal tumorkontroll og better operabilitet for denne pasientgruppen, og bør derfor integreres som anbefalt førstelinjetilnærming
3. Pasientpopulasjonen i Norge - Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	I 2023 fikk rundt 3 500 personer coloncancer i Norge. Omtrent 70–75% har ikke-metastatisk sykdom (stadium I–III), altså cirka 2 400–2 600 pasienter årlig. dMMR/MSI-høy forekommer hos om lag 10–15% av stadium II–III kolorektal kreft, litt høyere i ren colonkohort. Det gir rundt 250–350 dMMR/MSI-høye coloncancerpasienter per år. Av disse vil en undergruppe ha «lokalt avansert» sykdom (typisk T4 og/eller truet reseksjonsrand) som er aktuelle for neoadjuvant immunterapi; basert på data for T4-andel og høyrisikostadium kan dette forsiktig estimeres til omtrent 15–25% av dMMR/MSI-høy-gruppen, altså i størrelsesorden 40–80 pasienter årlig
4. Andre forhold - Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	NICHE-2 er en ikke-randomsiert studie, men med såpass overbevisende resultater at min

	anbefaling vil være å innføre denne behandlingen i Norge.
5. For metoder som ikke er legemidler (medisinsk utstyr/prosedyrer) - Er du kjent med om det finnes leverandører av tilsvarende metoder/utstyr?	Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.

6. Interesser og eventuelle interessekonflikter
Beskriv relasjoner eller aktiviteter som kan påvirke, påvirkes av eller oppfattes av andre å ha betydning for den videre håndteringen av metoden som det gis innspill på (for eksempel: økonomiske interesser i saken, oppdrag eller andre bindinger).
Ingen

7. Avsender av faglig innspill	
Sykehus	Oslo Universitetssykehus
Avdeling	Avdelinf for kreftbehandling
Representert ved: Fagperson (navn og stilling)	Tor Magnus Smedman, MD, PhD
Jeg er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet på nyemetoder.no (kryss av):	☒
Jeg har fylt ut hele punkt 6 «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av):	☒

Innspill til Nye metoder fra ansatte i spesialisthelsetjenesten

Nye metoder innhenter innspill fra fagmiljøer i helseforetakene og fra Legeforeningens fagmedisinske foreninger for å hjelpe Bestillerforum for nye metoder med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på og hvilken type metodevurdering det er mest hensiktsmessig å gi oppdrag om.

Innspillet blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum som blir publisert på nyemetoder.no. Husk derfor å ikke inkludere taushetsbelagte opplysninger, som for eksempel avtalepriser eller informasjon som kan spores til enkeltpasienter. Husk å fylle ut hele spørsmål 6 og 7.

Det er behov for korte og konsise innspill fra avdelinger/fagmiljøer.

Metode - fyll ut ID-nummer (ID2025_xxx)

ID2025_098 Neoadjuvant immunterapi ved lokalt avansert kreft i tykktarm hos pasienter hvor tumorvev er positiv for dMMR/MSI.

Spørsmål	Faglige innspill
1. Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	-Dagens behandling innebærer direkte operasjon dersom mulig og ev. tilleggsbehandling med cellegift (adjuvant kjemoterapi) dersom alder og patologisk stadium tilsier (High risk stadium 2 hos pasienter under 70-75 år eller stadium 3 pasienter). Dersom det ikke er mulig med direkte kirurgi vil pasienten allerede i dag få immunterapi i håp om å konvertere fra inoperabel til operabel situasjon. -Det er ikke relevant med komparator utover å sammenligne med historiske data for tilbakefallsrisiko ved direkte kirurgi.
2. Plass i norsk klinisk praksis - Er det klinisk behov for metoden? - Vil legemiddelet/det medisinske utstyret i metoden bli brukt i stedet for annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme i tillegg til dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	-Ja, det er klinisk behov for metoden, den vil både kunne føre til færre tilbakefall av kreftsykdom og redusere bivirkninger og potensielle seneffekter av adjuvant cellegift gitt med usikker effekt i denne pasientpopulasjonen. -Vi har per i dag ikke grunnlag for å si at metoden vil kunne erstatte operasjon, men man vil kunne spare pasienten for unødvendig cellegiftbehandling

	med ledsagende bivirkninger og seneffekter samt redusere tilbakefallsrisikoen. Den foreslåtte metoden vil få en svært sentral rolle hos de aktuelle pasientene.
3. Pasientpopulasjonen i Norge - Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	-Metoden er kun aktuell for de inntil ca 15% av pasientene med lokalavansert tykk-og endetarmskreft som har dMMR/MSI-high svulster, men obs at det ikke vil være aktuelt ved høy alder/komorbiditet som tilsier at pasienten ikke vil tåle bivirkninger av dobbel immunterapi og heller ikke dersom det foreligger tarmobstruksjon som krever kirurgisk intervensjon, så antall aktuelle pasienter er nok ikke mer enn ca 130/år.
4. Andre forhold - Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	-MSI/dMMR testing gjøres allerede i denne pasientpopulasjonen ved diagnosetidspunktet og metoden vil derfor ikke medføre økt behov for eller innføring av nye molekylærpatologiske analyser.
5. For metoder som ikke er legemidler (medisinsk utstyr/prosedyrer) - Er du kjent med om det finnes leverandører av tilsvarende metoder/utstyr?	NA

6. Interesser og eventuelle interessekonflikter

Beskriv relasjoner eller aktiviteter som kan påvirke, påvirkes av eller oppfattes av andre å ha betydning for den videre håndteringen av metoden som det gis innspill på (for eksempel: økonomiske interesser i saken, oppdrag eller andre bindinger).

Undertegnede har ved en anledning fått honorar (NOK 7000) fra BMS ifm foredrag på regionalt fagmøte der firmaet var medarrangør (Vestlandske GI-forum).

7. Avsender av faglig innspill

Sykehus	Haukeland Universitetssjukehus
Avdeling	Kreftklinikken

Representert ved: Fagperson (navn og stilling)	Inger Marie Løes, Overlege PhD
Jeg er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet på nyemetoder.no (kryss av):	☒
Jeg har fylt ut hele punkt 6 «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av):	☒

NYE METODER

Saksnummer 013-26 Oppsummering fra sekretariatet

Anmodning om revurdering: ID2019_096 Venclyxto (venetoklaks) i kombinasjon med rituksimab til behandling av voksne pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som tidligere har mottatt minst en behandling, spesifisert til der tidligere behandling har vært med BTK- eller BCL-2-hemmer.

Kommentar fra sekretariatet

- Direktoratet for medisinske produkter (den gangen Statens legemiddelverk) oppsummerte dokumentasjon i et notat og Beslutningsforum for nye metoder besluttet 25.09.2023 at metoden ikke innføres. Den beslutningen er gjeldende inntil en ny beslutning fra Beslutningsforum foreligger.

Kort om metoden fra anmodningen:

- Den som har anmodet om revurdering av legemidlet, er leverandøren; AbbVie AS
- Venetoklaks er en BCL-2-hemmer (B-cell lymphoma 2).
- Leverandøren skriver at førstelinjebehandlingen i Norge nå er vesentlig endret og omfatter kombinasjonene venetoklaks + ibrutinib (V+I), venetoklaks + akalabrutinib (V+A) og venetoklaks + obinutuzumab (V+O), samt muligheten for kontinuerlig behandling med Brutons tyrosin-kinase-hemmer (BTK-hemmer) for enkelte pasientgrupper.
- Videre skriver leverandør at for pasienter som likevel trenger en andrelinjebehandling, er tidsbegrenset venetoklaks + rituksimab (VR) ikke tilgjengelig i henhold til de nåværende retningslinjene. Imidlertid er dyrere behandling i form av kontinuerlig monoterapi med ibrutinib, akalabrutinib eller zanubrutinib tilgjengelig, selv om pasienten allerede har mottatt behandling med en BTK-hemmer eller en BCL-2-hemmer
- Leverandør skriver at om lag 30% av KLL-pasientene har kardiovaskulære komorbiditeter. Disse er ofte uegnet for kontinuerlig behandling med BTK-hemmere. Med dagens begrensing på bruken av venetoklaks etter signalveishemmer vil derfor disse pasientene stå uten gode behandlingsalternativer i andrelinje dersom de mottatt en av de nylig innførte målrettede behandlingene (dvs. V+I, V+O eller V+A).
- Leverandør viser til nyere resultater fra studier hvor en BCL-2 hemmer er brukt i sekvens etter en signalveishemmer.
- Leverandør viser også til at de har redusert prisen.
- Leverandør foreslår at forenklet prissammenligning mellom kontinuerlig BTKi og tidsbestemt VR burde være tilstrekkelig. De skrvier også at de også redusert prisen noe som de også mener i seg skulel være nok til å se på saken på nytt.

Egnethetsvurdering fra Direktoratet for medisinske produkter (DMP) (vedlagt):

- Metoden er fra før innført for store deler av aktuell, godkjent indikasjon, men begrenset til pasienter der tidligere behandling ikke har vært behandling med signalveishemmere (ID2018_017). Anmodning om revurdering gjelder derfor spesifikt for pasienter der tidligere behandling har vært med BTK- eller BCL-2-hemmer.
- Beslutningen om at en BCL-2-hemmer ikke kunne brukes i sekvens etter en signalveishemmer, var på bakgrunn av at det ikke forelå klinisk dokumentasjon som belyste effekten av slik sekvensiell behandling.

- Vurdering: DMP mener at det kan være grunnlag for å revurdere ID2019_096 på bakgrunn av at behandlingslandskapet i KLL er endret og at dette kan føre til at rebehandling med venetoklaks kan være mer aktuelt. Dette er også i henhold til handlingsprogrammet for maligne blodsykdommer. DMP mener også at det er en styrke at det foreligger mer dokumentasjon på effekten av sekvensiell behandling med VR etter en signalveishemmer. Dette, i kombinasjon med en redusert pris på venetoklaks, kan være tilstrekkelig for at beslutningen kan revurderes.
- Anbefaling: DMP har opplyst saken i egnethetsvurderingen, og vurderer at en metodevurdering i liten grad vil kunne tilføre ytterligere informasjon av betydning for beslutningstaker. DMP mener opplysninger i egnethetsvurderingen sammen med et prisnotat kan være tilstrekkelig som beslutningsstøtte i denne saken.

NYE METODER

Anmodning om revurdering av legemiddel i Nye metoder

Skjema for leverandører

En leverandør som ønsker en revurdering av en legemiddelindikasjon som tidligere er metodevurdert og har en beslutning i Nye metoder, skal anmode om revurdering i Nye metoder ved å fylle ut dette skjemaet.

Utfylt anmodningsskjema sendes til Nye metoder: nyemetoder@helse-sorost.no

En anmodning om revurdering skal gjelde samme indikasjon som den opprinnelige metodevurderingen. Hvis anmodningen gjelder en annen indikasjon, eller en undergruppe, så skal «Anmodningsskjema for vurdering av legemiddel» benyttes.

Dersom det ikke foreligger nye kliniske data, kun ny pris eller forslag om en alternativ prisavtale, er det ikke nødvendig å anmode om revurdering. Ta da direkte kontakt med Sykehusinnkjøp[1].

Nye metoder vurderer på bakgrunn av anmodningen om det er grunnlag for å gi et oppdrag om en ny metodevurdering. Anmodningen må begrunnes.

Hele anmodningsskjemaet skal fylles ut. Mer informasjon og veiledning finnes i artikkelen For leverandører (nyemetoder.no).

Merk: Skjemaet vil bli publisert i sin helhet på nyemetoder.no.

Innsender er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet (må krysses av): ☒

Dato for innsending av skjema: 16.10.2025

1 Kontaktopplysninger	
1.1 Leverandør (innehaver/søker av markedsføringstillatelse i Norge)	AbbVie AS
1.2 Navn kontaktperson	Geir O. Stokke
1.3 Stilling kontaktperson	Market Access Value Proposition Manager
1.4 Telefon	913 44 215
1.5 E-post	geir.stokke@abbvie.com
Ekstern representasjon - vedlegg fullmakt	
1.6 Navn/virksomhet	-
1.7 Telefon og e-post	-

[1] E-post til Sykehusinnkjøp HF: nyelegemidler@sykehusinnkjop.no

2 Informasjon om metoden	
2.1 ID-nummer i Nye metoder	ID2019_096
2.2 Virkestoff	Venetoklaks
2.3 Handelsnavn	Venclyxto
2.4 Indikasjon *En anmodning om revurdering skal gjelde samme indikasjon som den opprinnelige metodevurderingen. Hvis anmodningen gjelder en annen populasjon eller en undergruppe, så skal «Anmodningsskjema for vurdering av legemiddel» benyttes (se nyemetoder.no).*	Venetoklaks (Venclyxto) i kombinasjon med rituksimab (VR) til behandling av voksne pasienter med KLL som tidligere har mottatt minst en behandling, spesifisert til der tidligere behandling har vært med BTK eller BCL-2-hemmer
2.5 Gjeldende beslutning fra Beslutningsforum for nye metoder *Oppgi dato for beslutning*	Beslutningsforum 25.09.2023: 1. Venetoklaks (Venclyxto) innføres ikke i kombinasjon med rituksimab (VR) til behandling av voksne pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som tidligere har mottatt minst en behandling, spesifisert til der tidligere behandling har vært med BTK eller BCL-2-hemmer. 2. Det er ikke dokumentert en klinisk nytte som står i et rimelig forhold til prisen på legemidlet.

3 Informasjon om eksisterende metodevurdering og grunnleggende forutsetninger for revurdering	
3.1 Klinisk praksis *Er beskrivelsen av norsk klinisk praksis i den opprinnelige metodevurderingen fortsatt gjeldende, herunder komparator, forutgående behandling osv.?* *Kommenter kort.*	Nei. Førstelinjebehandlingen i Norge er nå vesentlig endret og omfatter i dag kombinasjonene V+I, V+A og V+O, samt muligheten for kontinuerlig BTKi for enkelte pasientgrupper. For pasienter som likevel trenger en andrelinjebehandling, er tidsbegrenset V+R ikke tilgjengelig i henhold til de nåværende retningslinjene. Imidlertid er dyrere behandling i form av kontinuerlig monoterapi med ibrutinib, akalabrutinib eller zanubrutinib tilgjengelig, selv om pasienten allerede har mottatt behandling med BTKi eller BCL2i. Om lag 30% av KLL-pasientene har kardiovaskulære komorbiditeter. Disse er ofte uegnet for kontinuerlig behandling med BTKi. Med dagens begrensing på bruken av venetoklaks etter signalveishemmer vil derfor disse pasientene stå uten gode behandlingsalternativer i andrelinje dersom de mottatt en av de nylig innførte målrettede behandlingene (dvs. V+I, V+O eller V+A).
3.2 Nye data for bruken av legemiddelet til aktuell indikasjon	Den viktigste studien som har sett på bruken av V+R etter bruken av kovalent BTK hemmer, er den internasjonale RWE-studien 'CORE' (CLL Collaborative Study of Real-World

Beskriv kort hvorfor det er grunnlag for en ny metodevurdering av legemiddelet. Beskriv tilgjengelige nye data for legemiddelet.	Evidence). Studien inkluderte 2293 pasienter hvorav 205 mottok venetoklaks-behandling etter å først ha mottatt kontinuerlig behandling med BTKi. Et sammendrag av funnene fra denne studien finnes i teksten under: **"Treatment Effectiveness of Venetoclax-based Therapy After Bruton Tyrosine Kinase Inhibitors in Chronic Lymphocytic Leukemia: An International Real-world Study** In the overall study sample of patients transitioning from 1 line (L) covalent BTKi (cBTKi) to 2L venetoclax group, the overall response rate (ORR) was 85.1%, median progression-free survival (PFS) was 43.2 months (18-month rate: 80.8%), and median time to next treatment or death (TTNT-D) was not reached (NR; 18-month rate: 73.6%). In the 2L cBTKi to 3L venetoclax group, 63/73 (86.3%) patients had exposure to chemotherapy/chemoimmunotherapy (CT/CIT) before cBTKi. In this patient subset, the ORR was 78.6% (among 42/63 [66.7%] patients with response information), median PFS was 44.1 months (18-month rate: 80.7%), and median TTNT-D was 44.2 months (18-month rate: 78.8%). Overall amongst the patients treated with venetoclax-rituximab (VR), ORR was 71.4%, median PFS was 39.5 months (18-month rate: 77.0%), and median TTNT-D was 37.4 months (18-month rate: 75.7%)." Etter AbbVies oppfatning viser denne studien at behandling med venetoclax er effektivt både i andre og tredje linje for pasienter som tidligere har mottatt behandling med BTKi. Det finnes også kliniske data som understøtter at gjenbehandling med venetoclax er en effektivt for en god andel KLL-pasienter. Dette gjelder særlig de som har hatt god effekt av venetoclaxbehandling tidligere linjer (se vedlagt tabell). **Utfall** / **MURANO (Kater et al., 2025)** / **Thompson (Blood Adv. 2022)** N pasienter / 25 / 46 ORR / 72 % / 79,5 % CRR / ~32 %* / 33,3 % PFS, mdn (m) / 23,3 / 25 Tidligere linjer, mdn / Ikke spesifisert / 2 (0-10) *CRR (= komplett responsrate) i MURANO er ikke direkte rapportert; 32 % oppnådde uMRD ved slutt kombinasjonsbehandling.

3.3 Hvilken type helseøkonomisk analyse foreslår leverandøren? *Type metodevurdering* *Begrunn kort*	En forenklet prissammenligning mellom kontinuerlig BTKi og tidsbestemt VR burde være tilstrekkelig.
3.4 Forventet tidspunkt (måned og år) for levering av dokumentasjon til Direktoratet for medisinske produkter *Tidspunkt må oppgis*	N/A
3.5 Nye data for komparator *Beskriv eventuelle nye data for komparator*	Etter vår oppfatning mangler det pålitelige data om bruk av BTKi som ny behandlingslinje etter BTKi eller V+I, V+A og V+O. Det er imidlertid verdt å merke seg at mange av pasientene som allerede har mottatt en BTKi-behandling ikke kan gjenbehandles med BTKi enten pga. intoleranse eller manglende behandlingseffekt. I den ovennevnte CORE-studien var det 1515 pasienter som mottok behandling med BTKi hvorav 705 (46.5%) ikke fullførte BTKi-behandlingen. Det finnes derfor en betydlig gruppe pasienter som kan være aktuelle for venetoklaksbehandling og samtidig uaktuelle for BTKi-behandling. For denne gruppen vil det aldri la seg gjøre å fremskaffe data som sammenligner VenR og BTKi. Det mangler også data om bruk av CIT ved behandling med venetoklaks eller BTKi i tidligere behandlingslinjer.
3.6 Øvrige forhold *Beskriv eventuelle andre forhold som er endret siden forrige metodevurdering*	AbbVie har god kontakt med sentrale norske klinikere som arbeider med KLL og har flere ganger diskutert denne konkrete saken. Vår oppfatning er at begrensningen på bruken av venetoklaks i andrelinje skaper unødvendige utfordringer for klinikerene og at utfordringene vil bli enda større gitt de nye behandlingene som nå er tilgjenglig i førstelinjen. AbbVie er også av den oppfatning at norske klinikere anser begrensningen som utdatert og at det bør oppheves. AbbVie har også redusert prisen på venetoklaks som alene er nok til å revurdere saken på nytt.

4 Relevansen av nye data	
4.1 Beskriv hvordan de nye dataene kan bidra til at prioriteringskriteriene kan bli oppfylt. *Redegjør for de nye dataene sammenlignet med de opprinnelige resultatene som lå til grunn for gjeldende beslutning i Beslutningsforum.*	Resultatene fra CORE-studien og øvrige kliniske studier viser tydelig at venetoklaks-baserte behandlinger – inkludert gjenbehandling – gir effektiv og langvarig respons hos pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL), også etter tidligere behandling med BTKi eller venetoklaks. CORE-studien dokumenterer en høy responsrate (ORR 71–85 %) og lang median progresjonsfri overlevelse (ca. 40–44 måneder) for venetoklaks i både andre og tredje behandlingslinje etter BTKi. Dette understreker hvor viktig det er at norske pasienter har tilgang til denne behandlingen. I tillegg bekrefter MURANO- og Thompson-studiene at gjenbehandling med venetoklaks gir god klinisk effekt, særlig hos pasienter som tidligere har hatt nytte av venetoklaks. Samlet sett viser disse resultatene at venetoklaks bør være et tilgjengelig behandlingsalternativ for KLL-pasienter som har mottatt BTKi eller tidligere venetoklaks, slik at man kan sikre optimal sykdomskontroll og fleksibilitet i videre behandling. Dette vil sørge for at flest mulig pasienter får tilgang til den behandlingen som fungerer best for dem.

Direktoratet for medisinske produkter

Egnethetsvurdering	
ID-nummer	**ID2019_096**
Handelsnavn (virkestoff)	Venclyxto (venetoklaks)
Virkningsmekanisme	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 kjemoterapiresistens.
Regulatorisk status	Anmodningen gjelder en revurdering av en metodevurdering for et kjent virkestoff. Legemidlet har markedsføringstillatelse (MT) i Europa for aktuell indikasjon (2018)[1].
Aktuell indikasjon	I kombinasjon med rituksimab til behandling av KLL hos voksne som har fått minst én tidligere behandling. Metoden er fra før innført for store deler av aktuell, godkjent indikasjon, men begrenset til pasienter der tidligere behandling ikke har vært behandling med signalveishemmere (ID2018_017). Anmodning om revurdering gjelder derfor spesifikt for pasienter der tidligere behandling har vært med BTK eller BCL-2-hemmer.
Dosering	Venetoklaks administreres som peroral tablett. Til pasienter som har mottatt minst en tidligere behandling har venetoklaks følgende doseringsregimer: Startdose 20 mg 1 gang daglig i 7 dager. For å redusere tumormasse og risikoen for TLS økes dosen gradvis over 5 uker opp til daglig dose på 400 mg. I kombinasjon med rituksimab, tidsavgrenset behandling: Post-titreringsdose 400 mg 1 gang daglig. Venetoklaks tas i 24 måneder fra syklus 1. Rituksimab administreres i syklus 2-6 etter at pasienten har fullført dosetitreringsplanen av venetoklaks. Hver syklus à 28 dager.
Forslag	**Anmodning om revurdering**
Innsendt av	AbbVie
Bakgrunn	Legemiddelfirma ønsker en revurdering av gjeldende beslutning: *Beslutningsforum 25.09.2023:* *1. Venetoklaks (Venclyxto) innføres ikke i kombinasjon med rituksimab (VR) til behandling av voksne pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som tidligere har mottatt minst en behandling, spesifisert til der tidligere behandling har vært med BTK eller BCL-2-hemmer.* *2. Det er ikke dokumentert en klinisk nytte som står i et rimelig forhold til prisen på legemidlet.* Beslutningen om at en BCL-2-hemmer ikke kunne brukes i sekvens etter en signalveishemmer, var på bakgrunn av at det ikke forelå klinisk dokumentasjon som belyste effekten av slik sekvensiell behandling[2].

[1] https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-summary-positive-opinion-venclyxto-ii08_en.pdf

[2] https://www.nyemetoder.no/494dca/siteassets/documents/rapporter/id2019_096_venetoklaks_venclyxto_kombobeh_kll---notat-til-bestillerforum---kun-offentlig-versjon.pdf

	ID2018_017 Venetoklaks (Venclyxto) i kombinasjon med rituksimab til behandling av KLL hos pasienter som har mottatt minst en tidligere behandling, der tidligere behandling ikke har vært behandling med signalveishemmere ble besluttet tatt i bruk i 2019 på bakgrunn av en kostnadminimeringsanalyse mot ibrutinib[3]. En rekke nye behandlinger for førstelinjesbehandling av KLL er besluttet og innført i 2025: ID2022_067 Ibrutinib (Imbruvica) i kombinasjon med venetoklaks (Venclyxto) i kombinasjon til behandling av tidligere ubehandlede voksne med KLL[4]. *Tidsbegrenset behandling.* ID2023_093 Venetoklaks (Venclyxto) i kombinasjon med anti-CD20-antistoff til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet KLL og som ikke har del(17p)/TP53 eller del(11q)[5]. *Tidsbegrenset behandling.* ID2024_073 Akalabrutinib (Calquence) i kombinasjon med venetoklaks (Venclyxto) med eller uten anti-CD20-antistoff, til behandling av voksne med tidligere ubehandlet KLL[6]. *Tidsbegrenset behandling.* ID2016_006 Ibrutinib som monoterapi eller i kombinasjon med antiCD20-antistoff til behandling av eldre, svakere pasienter uten 17p-delesjon/TP53-mutasjon, med tidligere ubehandlet KLL[7]. *Kontinuerlig behandling.* Følgende vilkår gjelder: Skal kun brukes hos pasienter som ikke kan benytte kombinasjonsbehandling med fludarabin, syklofosfamid og rituksimab (FCR). ID2020_033 Ibrutinib som førstelinjebehandling ved ubehandlet KLL til pasienter med del(11q22) mutasjon[8]. Innføres som monoterapi eller i kombinasjon med anti-CD20-antistoff til behandling av kronisk lymfatisk leukemi hos tidligere ubehandlede pasienter med del 17p-delesjon/TP53-mutasjon og/eller (11q22) mutasjon. *Kontinuerlig behandling.* ID2021_087 Akalabrutinib (Calquence) som monoterapi eller i kombinasjon med antiCD20-antistoff til behandling av eldre, svakere pasienter uten 17p-delesjon/TP53-mutasjon, med tidligere ubehandlet KLL[9]. *Kontinuerlig behandling.* Følgende vilkår gjelder: Skal kun brukes hos pasienter som ikke kan benytte kombinasjonsbehandling med fludarabin, syklofosfamid og rituksimab (FCR).

[3] https://www.nyemetoder.no/metoder/venetoklaks-venclyxto-indikasjon-ii/
[4] https://www.nyemetoder.no/metoder/ibrutinib-imbruvica-venetoklaks-venclyxto/
[5] https://www.nyemetoder.no/metoder/venetoklaks-venclyxto-indikasjon-vii/
[6] https://www.nyemetoder.no/metoder/id2024_073/
[7] https://www.nyemetoder.no/metoder/ibrutinib-imbruvica-indikasjon-iv/
[8] https://www.nyemetoder.no/metoder/ibrutinib-imbruvica-indikasjon-viii/
[9] https://www.nyemetoder.no/metoder/akalabrutinib-calquence-indikasjon-iii/

	ID2022_102 Zanubrutinib (Brukinsa) som monoterapi til behandling av voksne med KLL[10]. *Kontinuerlig behandling.* Følgende vilkår gjelder: Skal kun brukes hos pasienter som ikke kan benytte kombinasjonsbehandling med fludarabin, syklofosfamid og rituksimab (FCR).
Begrunnelse i forslag	AbbVie viser til nyere resultater fra studier hvor en BCL-2 hemmer er brukt i sekvens etter en signalveishemmer. En av kildene som refereres til, er CLL Collaborative Study of Real-World Evidence (CORE) studien publisert i 2025[11]. Dette er en stor, multisenter real-world-studie som samler inn retrospektive data fra pasientjournaler hos pasienter med KLL. Studien rapporterer blant annet responsrater og PFS. Det henvises også til responsrater fra de avsluttende analysene av MURANO publisert i 2025[12] og en retrospektiv studie fra 2022, Thompson e al., (som blant annet inneholder pasienter fra MURANO)[13]. Det har siden VR ble besluttet ikke innført i sekvens etter behandling med en signalveishemmer (Nye Metoder 2023), blitt innført en rekke nye førstelinjesbehandlinger av KLL. AbbVie viser også til at prisen på venetoklaks har blitt redusert, og mener at en forenklet prissammenligning mellom kontinuerlig behandling med en BTK-hemmer og tidsbegrenset VR burde være tilstrekkelig som beslutningsgrunnlag.
Vurdering fra Direktoratet for medisinske produkter	AbbVie har presentert noen resultater fra tre publikasjoner for å dokumentere effekt av sekvensiell behandling av KLL, der VR er benyttet etter en signalveishemmer. AbbVie har ikke supplert DMP med data for relevante sammenlikningsgrupper, så DMP kan ikke si noe om effektstørrelsen av VR i en slik sekvens sammenliknet med annen sekvensiell behandling. I populasjonen som AbbVie viser til fra CORE-studien (som ser på BCL-2 hemmer etter BTK-hemmer), er både venetoklaks monoterapi og VR inkludert, hvor majoriteten av pasientene er behandlet med monoterapi venetoklaks. MURANO studien og Thompson et al. fra 2022 presenterer data på rebehandling med venetoklaks, heller ikke her er det vist resultater som kan si noe om effektstørrelsen. DMP er enig i at det foreligger mer data på sekvensiell behandling der VR benyttes etter en signalveishemmer, men av de dataene som har

[10] https://www.nyemetoder.no/metoder/zanubrutinib-brukinsa-indikasjon-iv/

[11] Ghosh, N. et al. (2025), Treatment Effectiveness of Venetoclax-Based Therapy After Bruton Tyrosine Kinase Inhibitors in Chronic Lymphocytic Leukemia: An International Real-World Study. Am J Hematol, 100: 511-515. https://doi.org/10.1002/ajh.27563

[12] Kater et al. The MURANO study: final analysis and retreatment/crossover substudy results of VenR for patients with relapsed/refractory CLL. Blood. 2025 Jun 5;145(23):2733-2745. doi: 10.1182/blood.2024025525. PMID: 40009494

[13] Thompson et al. Venetoclax retreatment of patients with chronic lymphocytic leukemia after a previous venetoclax-based regimen. Blood Adv 2022; 6 (15): 4553–4557. doi: https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022007812

	blitt presentert for DMP, er det vanskelig å sammenlikne eller sidestille ulike behandlingssekvenser. Ifølge handlingsprogrammet for maligne blodsykdommer[14], bør behandling av residiv først startes når pasienten har symptomer. Mange pasienter med residiv kan følges i en lengre periode uten å trenge behandling. *Behandlingsmulighetene ved residiv er:* *1: Venetoklaks + anti-CD20 antistoff inntil KR, MRD negativ eller inntil 24 måneder* *2: Kontinuerlig behandling med BTKIs (per i dag er kun ibrutinib aktuell) eller PI3KI.* *Etter vurdering Nye Metoder 2023 ble det besluttet at venetoklaks (Venclyxto) ikke kan brukes i kombinasjon med rituksimab (VR) til behandling av voksne pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som tidligere har mottatt minst en behandling med BTK eller BCL-2-hemmer.* *Fornyet behandling med kjemoimmunterapi hos pasienter hvor det ikke er påvist del(17p)/TP53-mutasjon er bare aktuelt hvis behandlingsrepsonsen har vart minst 3 år. Det bør utvises forsiktighet ved rebehandling med FCR pga. økt risiko for toksisitet og sekundær myeloid malignitet (evidensgrad B)* *Ved symptomatisk residiv innen 3 år etter tidsbegrenset behandling eller non-respons på behandling bør behandlingsregimet endres uavhengig av førstelinje behandling (evidensgrad A).* *Ved symptomatisk residiv mer enn 3 år etter tidsbegrenset behandling kan det være aktuelt å gjenta primærbehandling gitt at fornyet utredning ikke har avdekket del(17p) eller TP53-mutasjon (evidensgrad B).* *Pasienter som utvikler behandlingstrengende residiv før det er gått 3 år etter initial behandling med kjemoterapi bør behandles med BTKIs, PI3KI eller venetoklaks eventuelt med tillegg av anti-CD20 antistoff (evidensgrad A).* *Yngre pasienter som responderer på behandlingen bør vurderes for allogen stamcelletransplantasjon ved alder <70 år dersom de hadde primært resistent sykdom eller kort tid (<12 måneder) til andrelinje behandling (evidensgrad B).* Behandlingslandskapet for KLL er kraftig endret den siste tiden, og flere tidsbegrensede behandlingsalternativer som inneholder venetoklaks er besluttet tatt i bruk i førstelinje. En del av disse pasientene kan ha behov for rebehandling med venetoklaks eller en BTK-hemmer. DMP mener at det kan være grunnlag for å revurdere ID2019_096 på bakgrunn av at behandlingslandskapet i KLL er endret og at dette kan føre til at rebehandling med venetoklaks kan være mer aktuelt. Dette er også i henhold til handlingsprogrammet for maligne blodsykdommer. DMP mener også at det er en styrke at det foreligger mer

[14] https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/maligne-blodsykdommer--handlingsprogram/kronisk-lymfatisk-leukemi-kll

	dokumentasjon på effekten av sekvensiell behandling med VR etter en signalveishemmer. Dette, i kombinasjon med en redusert pris på venetoklaks, kan være tilstrekkelig for at beslutningen kan revurderes.
Anbefaling fra Direktoratet for medisinske produkter (knyttet til metodevurdering)	DMP har opplyst saken i egnethetsvurderingen, og vurderer at en metodevurdering i liten grad vil kunne tilføre ytterligere informasjon av betydning for beslutningstaker. DMP mener opplysninger i egnethetsvurderingen sammen med et prisnotat kan være tilstrekkelig som beslutningsstøtte i denne saken.

Versjonslogg*

Dato	Hva
06.01.2026	Egnethetsvurdering ferdigstilt hos DMP

*Egnethetsvurderinger oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no. Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.

NYE METODER

Saksnummer 014-26 Oppsummering fra sekretariatet

Anmodning om revurdering: ID2022_009 Tebentafusp (Kimmtrak) i monoterapi til behandling av humant leukocyttantigen (HLA)-A*02:01-positive voksne pasienter med ikke-resektabelt eller metastatisk uvealt melanom.

Kommentar fra sekretariatet

- Direktoratet for medisinske produkter har tidligere gjennomført en metodevurdering, og Beslutningsforum for nye metoder besluttet (senest) 09.12.2024 at metoden ikke innføres (ID2022_009). Beslutningen er gjeldende inntil en ny beslutning fra Beslutningsforum foreligger.

Kort om metoden fra anmodningen:

- Den som anmoder om revurdering av legemiddelet, er leverandøren som har markedsføringstillatelse (MT): Immunocore Ltd (representert ved Zealth)
- I metodevurderingen presenterte DMP resultater fra den helseøkonomiske analyse uten å gjøre grundige vurderinger av innsendt dokumentasjon.
- Leverandør viser nå til 3-årsdata som ble publisert i 2021. Den forrige vurderingen var basert på primæranalysen. Revurderingen vil baseres på 3-års oppfølgingsdata.
- Den oppdaterte helseøkonomiske analysen inneholder en kostnad-per-QALY analyse med oppdaterte OS-data. I tillegg vil det gjennomføres en propensitetsscoreanalyse basert på individuelle pasientdata (IPD) for ipi/nivo, i stedet for en MAIC-analyse basert på aggregerte data. Leverandør mener at resultater med oppdaterte data tilfredsstiller prioriteringskriteriene, gitt konfidensielle priser som er forhandlet med Sykehusinnkjøp.
- Forventet tidspunkt for levering av dokumentasjon til Direktoratet for medisinske produkter (DMP): April 2026.
- Leverandør foreslår kostnad-nytteanalyse.

Egnethetsvurdering fra Direktoratet for medisinske produkter (DMP) (vedlagt):

- Legemiddelet fikk markedsføringstillatelse (MT) i Europa 01.04.2022.
- Metoden har tidligere vært vurdert med utgangspunkt i kliniske data fra den pivotale randomiserte studien. Komparator i studien ble vurdert å ikke gjenspeile norsk klinisk praksis, og firma baserte derfor sin helseøkonomiske analyse på en indirekte uankret sammenligning (MAIC) mot en annen komparator.
- DMP gjorde en forenklet metodevurdering uten å validere firmas innsendte helseøkonomiske analyse. Begrunnelsen på daværende tidspunkt var: *På grunn av meget høy IKER i Immunocores base-case analyse, samt utfordringer knyttet til bruk av MAIC som sammenligningsgrunnlag for etablering av den relative effekten av tebentafusp, er det ikke ansett som hensiktsmessig med en detaljert vurdering av forutsetningene som Immunocore har lagt til grunn i sin helseøkonomiske modell før det foreligger en pris på tebentafusp som potensielt kan resultere i en kostnadseffektiv IKER.*
- Vurdering fra DMP: En indirekte sammenligning basert på individuelle pasientdata kan fortsatt være forbundet med stor usikkerhet sammenlignet med en direkte, randomisert sammenligning. DMP vurderer derfor at det i denne saken også vil være relevant med en analyse som benytter relativ effekt målt i studien (mot studiekomparator).
- Det foreligger data med lengre oppfølgingstid enn ved forrige metodevurdering. Prisnivået (konfidensielt pristilbud inngitt til Sykehusinnkjøp) er også endret siden forrige metodevurdering.

- Anbefaling fra DMP: DMP mener det kan være grunnlag for en revurdering av kostnadseffektiviteten av metoden. Det foreligger data fra en direkte sammenlignende studie som kan være egnet for en metodevurdering med en helseøkonomisk analyse (kostnad-nytte-analyse). DMP ber om at oppdatert dokumentasjon for en eventuell ny metodevurdering inkluderer en analyse basert på relative effektdata mot komparator i den pivotale studien. Firma anbefales å avtale et formøte med DMP før innsendelse.

NYE METODER

Anmodning om revurdering av legemiddel i Nye metoder

Skjema for leverandører

En leverandør som ønsker en revurdering av en legemiddelindikasjon som tidligere er metodevurdert og har en beslutning i Nye metoder, skal anmode om revurdering i Nye metoder ved å fylle ut dette skjemaet.

Utfylt anmodningsskjema sendes til Nye metoder: nyemetoder@helse-sorost.no

En anmodning om revurdering skal gjelde samme indikasjon som den opprinnelige metodevurderingen. Hvis anmodningen gjelder en annen indikasjon, eller en undergruppe, så skal «Anmodningsskjema for vurdering av legemiddel» benyttes.

Dersom det ikke foreligger nye kliniske data, kun ny pris eller forslag om en alternativ prisavtale, er det ikke nødvendig å anmode om revurdering. Ta da direkte kontakt med Sykehusinnkjøp[1].

Nye metoder vurderer på bakgrunn av anmodningen om det er grunnlag for å gi et oppdrag om en ny metodevurdering. Anmodningen må begrunnes.

Hele anmodningsskjemaet skal fylles ut. Mer informasjon og veiledning finnes i artikkelen For leverandører (nyemetoder.no).

Merk: Skjemaet vil bli publisert i sin helhet på nyemetoder.no.

Innsender er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet (må krysses av): ☒

Dato for innsending av skjema: 05.11.2025

1 Kontaktopplysninger	
1.1 Leverandør (innehaver/søker av markedsføringstillatelse i Norge)	Immunocore Ltd
1.2 Navn kontaktperson	Christopher Hoyle
1.3 Stilling kontaktperson	Executive Director, Market Access and HEOR
1.4 Telefon	+44 (0)7458064880
1.5 E-post	Chris.hoyle@immunocore.com
Ekstern representasjon - vedlegg fullmakt	
1.6 Navn/virksomhet	Ashkan Kourdalipour (Zealth)
1.7 Telefon og e-post	ak@zealthcon.com 93268940

[1] E-post til Sykehusinnkjøp HF: nyelegemidler@sykehusinnkjop.no

2 Informasjon om metoden	
2.1 ID-nummer i Nye metoder	ID2022_009
2.2 Virkestoff	Tebentafusb
2.3 Handelsnavn	Kimmtrak
2.4 Indikasjon *En anmodning om revurdering skal gjelde samme indikasjon som den opprinnelige metodevurderingen. Hvis anmodningen gjelder en annen populasjon eller en undergruppe, så skal «Anmodningsskjema for vurdering av legemiddel» benyttes (se nyemetoder.no).*	Samme indikation: Monoterapi til behandling av humant leukocyttantigen (HLA)-A*02:01-positive voksne pasienter med ikke-resektabelt eller metastatisk uvealt melanom.
2.5 Gjeldende beslutning fra Beslutningsforum for nye metoder *Oppgi dato for beslutning*	**Beslutning i Beslutningsforum for nye metoder (09.12.2024)** 1. Tebentafusp (Kimmtrak) innføres ikke som monoterapi til behandling av humant leukocyttantigen (HLA)-A*02:01-positive voksne pasienter med ikke-resektabelt eller metastatisk uvealt melanom. 2. Det er ikke dokumentert at behandling med tebentafusp medfører en klinisk nytte som står i et rimelig forhold til tilbudt pris. 3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør. **Beslutning i Beslutningsforum for nye metoder (24.04.2023)** 1. Tebentafusp (Kimmtrak) innføres ikke som monoterapi til behandling av humant leukocyttantigen (HLA)-A*02:01-positive voksne pasienter med ikke-resektabelt eller metastatisk uvealt melanom. 2. Det er ikke dokumentert at tebentafusp (Kimmtrak) medfører en klinisk nytte som står i forhold til prisen på legemidlet som er altfor høy. 3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

3 Informasjon om eksisterende metodevurdering og grunnleggende forutsetninger for revurdering	
3.1 Klinisk praksis	Beskrivelsen i den opprinnelige søknaden gjenspeiler gjeldende norsk klinisk praksis.

Er beskrivelsen av norsk klinisk praksis i den opprinnelige metodevurderingen fortsatt gjeldende, herunder komparator, forutgående behandling osv.? *Kommenter kort.*	Inspill fra Henrik Jespersen: I dag brukes behandling med Ipilimumab + nivolumab (Ipi/Nivo) til patienter som vurderes tåle bivirkningene av behandlingen (ref Nasjonal Faglig Retningslinje – Melanom). Dette er basert på enarmede fase II studier, der den største viste en responsrate på 10%, og en median overlevelse på 12.7 måneder, som er noe høyere enn hva som er forventet fra historiske data (ca 10 måneder) (ref. Piulats et al., JCO 2021). Ipi/Nivo er forbundet med høy risiko for alvorlige inflammatoriske bivirkningner (ca 50%) som kan bli livstruende eller kroniske. www.nyemetoder.no
3.2 Nye data for bruken av legemiddelet til aktuell indikasjon *Beskriv kort hvorfor det er grunnlag for en ny metodevurdering av legemiddelet. Beskriv tilgjengelige nye data for legemiddelet.*	Den 21. oktober 2023 ble 3-årsdataene for effekt og sikkerhet publisert fra den registreringsgrunnleggende, randomiserte, kontrollerte studien IMCgp100-202. Studie IMCgp100-202 (NCT03070392) er en fase III, åpen, randomisert studie der tidligere ubehandlede HLA-A*02:01-positive pasienter med metastatisk uvealt melanom (metUM) ble fordelt i et 2:1-forhold til å motta enten tebentafusp (tebentafusp-armen) eller behandlingen valgt av den ansvarlige etterforsker, som besto av pembrolizumab (82 %), ipilimumab (13 %) eller dakarbazin (7 %) (kontrollarmen). Det primære endepunktet for studie IMCgp100-202 var totaloverlevelse (OS). Pasientene fra studie IMCgp100-202 blir fortsatt fulgt opp med hensyn til overlevelse og sikkerhet. I den nylig publiserte 3-årsanalysen ble totaloverlevelse (OS) og progresjonsfri overlevelse (PFS) evaluert ved hjelp av en tids-til-hendelse-analyse, og tumorrespons ble vurdert i henhold til RECIST versjon 1.1. Ref: Hassel JC, Piperno-Neumann S, Rutkowski P, Baurain J-F, Schlaak M, Butler MO, et al. Three-Year Overall Survival with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. N Engl J Med [Internet]. 2023;1–11.
3.3 Hvilken type helseøkonomisk analyse foreslår leverandøren? *Type metodevurdering* *Begrunn kort*	Revurderingen bør baseres på en kostnads-nytteanalyse og en fullstendig prosess, ettersom det finnes klinisk relevante forskjeller mellom de to komparatorene. Disse forskjellene påvirker både behandlingsutfall og livskvalitet (QoL). En full helseøkonomisk vurdering (HTA) muliggjør en omfattende evaluering av klinisk effekt, sikkerhet, QALY (kvalitetsjusterte leveår) og kostnadseffektivitet i en norsk helsetjenestekontekst. Dette sikrer en transparent og kunnskapsbasert vurdering i tråd med metodologiske krav fra Statens legemiddelverk (NoMA). I tillegg vil gjennomføring av en propensitetsscoreanalyse basert på individuelle pasientdata (IPD) for ipi/nivo, i stedet for en MAIC-analyse basert på aggregerte data, styrke analysens robusthet. Som et resultat vil innlemmelsen av 3-års oppfølgingsdata for totaloverlevelse (OS) fra IMCgp100-

	202, IPD fra GEM-1402, samt bruk av en mer robust statistisk tilnærming, ha en betydelig innvirkning på kostnadseffektiviteten.
3.4 Forventet tidspunkt (måned og år) for levering av dokumentasjon til Direktoratet for medisinske produkter *Tidspunkt må oppgis*	April 2026
3.5 Nye data for komparator *Beskriv eventuelle nye data for komparator*	In the initial assessment, the matching-adjusted indirect comparison (MAIC) for OS was conducted using aggregated data for ipi/nivo from the phase II study GEM-1402 (NCT02626962) by Piulats et al., 2021. On December 2nd, 2023, Piulats et al., published a propensity score weighted analysis using individual patient-level data (IPD) from two clinical trials comparing OS in patients treated with tebentafusp (IMCgp100-202) with OS in patients treated with ipi/nivo (GEM-1402). The reassessment of tebentafusb will be based on a more robust statistical approach. The analysis is based on study IMCgp100-202 with a median duration of 43.3 months and study GEM-1402 with a duration of 35 months, which were recently published. Ref: Piulats JM, Watkins C, Costa-García M, Carpio L del, Piperno-Neumann S, P., et al. Overall Survival From Tebentafusp Versus Nivolumab Plus Ipilimumab in First Line Metastatic Uveal Melanoma: A Propensity Score Weighted Analysis. Ann Oncol [Internet]. 2023; Available from: https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.11.013
3.6 Øvrige forhold *Beskriv eventuelle andre forhold som er endret siden forrige metodevurdering*	I metodevurderingen har DMP ikke gjort egne analyser, men presentert resultater fra Immunocore sin helseøkonomiske analyse uten å gjøre grundige vurderinger av innsendt dokumentasjon. Dette med følgende begrunnelse: «Legemiddelverket har ikke foretatt en inngående vurdering av effektdata som inngår i den helseøkonomiske modellen. Dette fordi Immunocores egen analyse gir et resultat i form av en inkrementell kostnadseffektivitetsratio (IKER) som gjør det åpenbart at behandling med tebentafusp ikke tilfredsstiller prioriteringskriteriene, gitt prisen som Immunocore har satt på tebentafusp.»

	Den oppdaterte helseøkonomiske analysen til Immunocore inneholder en kostnad-per-QALY analyse med oppdaterte OS-data og dermed mer robus og bedre resultater. Vi mener at resultater med oppdaterte data tilfredsstiller prioriteringskriteriene, gitt konfidensielle priser som er forhandlet med Sykehusinnkjøp. Samme oppdaterte resultater er sendt til Medicinrådet i Danmark og de har foretatt en ny vurdering av innsendt dokumentasjon, basert på oppdaterte data. En ferdig metodevuderingsrapport fra Medicinrådet basert på oppdaterte data forventes å bli offentliggjort i løpet av november 2025. medicinraadet.dk

4 Relevansen av nye data

4.1 Beskriv hvordan de nye dataene kan bidra til at prioriteringskriteriene kan bli oppfylt. *Redegjør for de nye dataene sammenlignet med de opprinnelige resultatene som lå til grunn for gjeldende beslutning i Beslutningsforum.*	The previous assessment was based on the primary analysis. The reassessment will be based on 3-year follow-up data. The 3-year results and the published results from the propensity score analysis supported continued long-term benefit of tebentafusp for OS among previously untreated HLA-A*02:01-positive patients with metUM. Overall survival Primary analysis – October 2020: The estimated overall survival was 21.7 months [95% CI; 18.6, 28.6] and 16 months [95% CI; 9.7, 18.4] in the tebentafusp group and control group, respectively. The HR for death was 0.51 [95% CI; 0.37, 0.71] in favor af tebentafusp. (Ved ikke om dette er relevant I forhold til den norske, det var med I den til DK: The estimated overall survival for pembrolizumab, the investigator's choice most commonly used, was 15.7 months, with a HR of 0.51 [95% CI; 0.35, 0.75] in favor of tebentafusp. 3-year analysis (reassessment): In the tebentafusp arm, the 12-month, 24-months, and 36-months OS rates were 72%, 45%, and 27%, respectively. In the control arm, the corresponding OS-rates were 60%, 30%, and 18%, respectively. The median OS in the tebentafusp arm was 21.6 months [95% CI; 19.0, 24.3] and 16.9 months [95% CI; 12.9, 19.5] in the control arm. The HR was 0.68 [95% CI; 0.54, 0.87] and separation of the Kaplan-meier survival data was maintained. Progression-free survival Primary analysis (previous assessment): In the tebentafusp arm, the median PFS was 3.3 months [95% CI; 3.0, 5.0) compared to 2.9 months [95% CI; 2.8, 3.0] in the control arm. The HR for disease progression or death was 0.73 [95% CI; 0.58, 0.94].

	3-year analysis (reassessment): In the tebentafusp arm, the median PFS was 3.4 months [95% CI; 3.0, 5.4] and 2.9 months [95% CI; 2.8, 3.0] in the control arm. The HR for disease progression or death was 0.76 [95% CI; 0.60, 0.97]. Duration of response Primary analysis (previous assessment): In the tebentafusp arm, the objective response was 9% [95% CI; 6, 13], while 5% [95% CI; 2, 10] was reported in the control arm. The median duration of response was similar in the two arms; 9.9 months and 9.7 months in the tebentafusp and the control arm, respectively. 3-year analysis (reassessment): In the tebentafusp arm, the objective response continued to be higher compared to the control arm with rates of 11% and 5% reported in the tebentafusp arm and control arm, respectively. The median duration of response was 11.1 months in the tebentafusp arm, while it was 9.7 months in the control arm. The safety profile of tebetafusp at the 3-year analysis remained consistent with the primary analysis, with no new types of adverse events (AEs) being identified with long-term administration. The rate of discontinuation due to treatment-related AEs continues to be lower in the tebentafusp arm (2%) compared to the control arm (5%). No deaths related to treatment with tebentafusp occurred during the trial. Safety data (previous assessment): The most common treatment-related AEs of any grade in the tebentafusp arm were rash (83%), pyrexia (76%), pruritus (69%), and hypotension (38%). Treatment-related AEs of grade 3 or 4 occurred in 109 patients (44%) in the tebentafusp arm, with rash (18%) reported as the most common. 3-year analysis (reassessment): The most common treatment-related AEs of any grade in the tebentafusp arm were rash (83%), pyrexia (76%), pruritus (70%), and hypotension (38%). Published indirect comparison of tebentafusp vs ipi/nivo Using the 3-year follow-up OS data from study IMCgp100-202 and IPD (35 months follow-up) from study GEM-1402 the health economic model was updated, and the treatments were compared through propensity score analysis. The published results from the propensity score analysis by Piulats et al., are presented here: Method

	- Age gender, baseline lactate dehydrogenase (LDH), baseline alkaline phophatase, disease location, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) status, and time from primary diagnosis to metastasis was balanced. - OS was assessed using iverse probability of treatment weigted KM and Cox proportional hazards models. - The inverse probability of treatment weighting (IPTW) analysis included 240 of 252 patients randomized to tebentafusp from study IMCgp100-202 and 45 of 53´2 patients treated with ipi/nico from study GEM-1402. Results - The IPTW-adjusted OS favored tebetafusp over ipi/nivo, HR= 0.52 [95% CI; 0.35, 0.78]. - The 1-year OS rate was 73% for tebentafusp and 50% for ipi/nivo. - The median OS was 21.7 months for tebentafusp and 12.6 months for ipi/nivo. Ref: 1. Hassel JC, Piperno-Neumann S, Rutkowski P, Baurain J-F, Schlaak M, Butler MO, et al. Three-Year Overall Survival with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. N Engl J Med [Internet]. 2. Nathan P, Hassel JC, Rutkowski P, Baurain JF, Butler MO, Schlaak M, et al. Overall Survival Benefit with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. N Engl J Med [Internet]. 2021;385:1196–206. Available from: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2103485 3. Piulats JM, Watkins C, Costa-García M, Carpio L del, Piperno-Neumann S, P., et al. Overall Survival From Tebentafusp Versus Nivolumab Plus Ipilimumab in First Line Metastatic Uveal Melanoma: A Propensity Score Weighted Analysis. Ann Oncol [Internet]. 2023; Available from: https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.11.013 Vi mener at resultater med oppdaterte data nevnt over, samt konfidensielle priser forhandlet med Sykehusinnkjøp, gjør at en en detaljert vurdering av innsendt oppdatert dokumentasjon er ansett som hensiktsmessig for å vise at prioriteringskriteriene er oppfylt for behandling med tebentafusp.

Direktoratet for medisinske produkter

Egnethetsvurdering	
ID-nummer	**ID2022_009**
Handelsnavn (virkestoff)	Kimmtrak (tebentafusp)
Virkningsmekanisme	Tebentafusp er et bispesifikt fusjonsprotein som består av en T-cellereseptor (TCR) sammensmeltet på et CD3 (klynge av differensiering 3). Tebentafusp kan bindes til HLA-A*02:01-positive uveale melanom-tumorceller, og derved omdirigere og aktivere T-celler som kan frigjøre inflammatoriske cytokiner og cytolytiske proteiner, noe som kan føre til direkte lyse av kreftcellene.
Regulatorisk status	Anmodningen gjelder en revurdering av et kjent virkestoff. Legemidlet fikk markedsføringstillatelse (MT) i Europa 01.04.2022.
Aktuell indikasjon	Som monoterapi til behandling av humant leukocyttantigen (HLA)-A*02:01-positive voksne pasienter med ikke-resektabelt eller metastatisk uvealt melanom.
Dosering	Den anbefalte dosen er 20 µg på dag 1, 30 µg på dag 8, 68 µg på dag 15 og deretter 68 µg én gang i uken gitt som i.v. infusjon. Det anbefales sykehusinnleggelse for minimum de tre første infusjonene. Behandling bør fortsette så lenge det er klinisk gunstig for pasienten og det er fravær av uakseptable toksisitet.
Forslag	**Anmodning om revurdering**
Innsendt av	Zealth for Immunocore Ltd
Bakgrunn	Metoden har tidligere vært vurdert med utgangspunkt i kliniske data fra den pivotale randomiserte studien IMCgp100-202[1]. Komparator i studien ble vurdert å ikke gjenspeile norsk klinisk praksis, og firma baserte derfor sin helseøkonomiske analyse på en indirekte uankret sammenligning (MAIC) mot en annen komparator. DMP gjorde en forenklet metodevurdering uten å validere firmas innsendte helseøkonomiske analyse. Begrunnelsen på daværende tidspunkt var: *På grunn av meget høy IKER i Immunocores base-case analyse, samt utfordringer knyttet til bruk av MAIC som sammenligningsgrunnlag for etablering av den relative effekten av tebentafusp, er det ikke ansett som hensiktsmessig med en detaljert vurdering av forutsetningene som Immunocore har lagt til grunn i sin helseøkonomiske modell før det foreligger en pris på tebentafusp som potensielt kan resultere i en kostnadseffektiv IKER[2].*
Begrunnelse i forslag	Det foreligger oppdaterte data fra den randomiserte studien IMCgp 100-202 med lengre oppfølgingstid enn ved forrige vurdering[3]. En oppdatert analyse vil være basert på en såkalt propensitets-score-

[1] https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2103485
[2] https://www.dmp.no/globalassets/documents/offentlig-finansiering-og-pris/metodevurderinger/k/kimmtrak_monoterapi-uvealt-melanom-subgruppe_2023.pdf
[3] https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2304753

	analyse som benytter individuelle pasientdata, i motsetning til forrige analyse som var en MAIC-analyse basert på aggregerte data. Leverandør mener at dette, i tillegg til konfidensielle priser forhandlet med Sykehusinnkjøp, gjør at en detaljert vurdering av innsendt oppdatert dokumentasjon nå kan anses som hensiktsmessig for å vurdere om prioriteringskriteriene er oppfylt ved behandling med tebentafusp.
Preliminær PICO[4]	**P:** I tråd med godkjent indikasjon. **I:** Tebentafusp brukt i tråd med anbefalt dosering i preparatomtale **C:** Dagens standardbehandling, som er ipilimumab + nivolumab **O:** Progresjonsfri overlevelse, Overlevelse, helserelatert livskvalitet, ressursbruk
Vurdering fra Direktoratet for medisinske produkter	En indirekte sammenligning basert på individuelle pasientdata har noen fordeler sammenlignet med å benytte aggregerte data, men kan fortsatt være forbundet med stor usikkerhet sammenlignet med en direkte, randomisert sammenligning. DMP vurderer derfor at det i denne saken også vil være relevant med en analyse som benytter relativ effekt målt i studien (mot studiekomparator). Det foreligger data fra den randomiserte studien IMCgp100-202 med lengre oppfølgingstid enn ved forrige metodevurdering. Prisnivået (konfidensielle pristilbud inngitt til Sykehusinnkjøp) er også endret siden forrige metodevurdering.
Anbefaling fra Direktoratet for medisinske produkter (knyttet til metodevurdering)	DMP mener det kan være grunnlag for en revurdering av kostnadseffektiviteten av metoden. Det foreligger data fra en direkte sammenlignende studie som kan være egnet for en metodevurdering med en helseøkonomisk analyse (kostnad-nytte-analyse). DMP ber om at oppdatert dokumentasjon for en eventuell ny metodevurdering inkluderer en analyse basert på relative effektdata mot komparator i den pivotale studien. Firma anbefales å avtale et formøte med DMP før innsendelse.

Versjonslogg*

Dato	Hva
06.01.2026	Egnethetsvurdering ferdigstilt hos DMP

*Egnethetsvurderinger oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no. Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.

[4] Pasientpopulasjon, intervensjon, komparator og utfallsmål relevant for en eventuell metodevurdering

NYE METODER

Saksnummer 015-26 Oppsummering fra sekretariatet

Anmodning om revurdering: ID2024_010: Kapivasertib (Truqap) i kombinasjon med fulvestrant til behandling av voksne med østrogenreseptor (ER)-positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft med én eller flere PIK3CA/AKT1/PTEN-forandringer etter tilbakefall eller progresjon under eller etter et endokrin-basert regime

Kommentar fra sekretariatet

- Metoden er tidligere metodevurdert og Beslutningsforum for nye metoder besluttet 16.06.2025 at metoden ikke innføres.

Kort om metoden fra anmodningen:

- Den som har anmodet om vurdering av legemidlet, er leverandøren som har markedsføringstillatelse (MT): AstraZeneca AS.
- Klinisk praksis er uendret siden forrige metodevurdering. De fleste pasienter med ER-positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft med PIK3CA/AKT1/PTEN-forandringer får CDK4/6-hemmer kombinert med endokrin behandling i førstelinje, etterfulgt av fulvestrant monoterapi i andrelinje.
- Forrige analyse brukte visuell ekstrapolering. Siden forrige metodevurdering foreligger det nye overlevelsesdata fra den kliniske studien som ligger til grunn for godkjenningen og to nye real-world-evidence studier (RWE-studier) som gjør det mulig å oppdatere analysen, redusere usikkerhet og styrke beslutningsgrunnlaget for kapivarsertib. DMP og Sykehusinnkjøp har bekreftet behovet for nye data.
- Leverandøren foreslår en oppdatering av eksisterende kostnadseffektivitetsanalyse, med oppdaterte OS-data, og andre oppdateringer i tråd med oppdaterte retningslinjer fra DMP.
- Forventet tidspunkt for levering av dokumentasjon: januar 2026.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF:

- Sykehusinnkjøp HF har gitt tilbakemelding om at metoden ikke er egnet for tidlig faglig vurdering av sammenlignbarhet.

Egnethetsvurdering fra Direktoratet for medisinske produkter (DMP) (vedlagt):

- Behandling til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.
- Det søkes revurdering av metoden ettersom nye data for totaloverlevelse (OS) er tilgjengelige siden første innsending. DMP mottok daværende senest oppdaterte OS-data i slutten av forrige metodevurdering, men disse ble kun evaluert visuelt, da detaljerte data ikke forelå i den helseøkonomiske modellen.
- I tillegg er det siden første innsending blitt tilgjengelig to nordiske real world evidence (RWE)-studier som vurderes av anmoder som relevante for dokumentasjon av overlevelse i relevant pasientpopulasjon i nordisk klinisk praksis.
- Det søkes om revurdering fordi nye data for totaloverlevelse (OS) nå er tilgjengelige. De siste OS-dataene ble kun vurdert visuelt i forrige metodevurdering, siden detaljerte tall manglet i modellen. I tillegg foreligger det nå to nordiske real-world-evidence studier som anmoder mener er relevante for å dokumentere overlevelse i relevant pasientpopulasjon i nordisk klinisk praksis.
- Vurdering fra DMP:

  - Det er søkt om revurdering av metoden med støtte i samme kliniske studie som ved opprinnelig metodevurdering, men med oppdaterte OS-data. I tillegg foreligger det to nye nordiske RWE-studier som dokumenterer overlevelse hos relevante pasientgrupper.
  - DMP ble tilsendt daværende senest tilgjengelige OS-data (som KM-grafer) i avslutningsfasen av forrige vurdering, men disse var ikke implementert i den helseøkonomiske modellen. DMP er enig i at oppdaterte overlevelsesdata implementert i modellen vil gi et bedre grunnlag for å vurdere framskrivning av overlevelse over tid enn DMP hadde tilgjengelig på tidspunkt for den opprinnelige vurderingen
- Anbefaling fra DMP:
  - DMP mener det kan være grunnlag for en revurdering basert på oppdaterte data. Dersom det bestilles en revurdering, ber DMP om at leverandør leverer samme modell som ved første innlevering, og tydelig beskriver og begrunner oppdateringer.

Anmodning om revurdering av legemiddel i Nye metoder

Skjema for leverandører

En leverandør som ønsker en revurdering av en legemiddelindikasjon som tidligere er metodevurdert og har en beslutning i Nye metoder, skal anmode om revurdering i Nye metoder ved å fylle ut dette skjemaet.

Utfylt anmodningsskjema sendes til Nye metoder: nyemetoder@helse-sorost.no

En anmodning om revurdering skal gjelde samme indikasjon som den opprinnelige metodevurderingen. Hvis anmodningen gjelder en annen indikasjon, eller en undergruppe, så skal «Anmodningsskjema for vurdering av legemiddel» benyttes.

Dersom det ikke foreligger nye kliniske data, kun ny pris eller forslag om en alternativ prisavtale, er det ikke nødvendig å anmode om revurdering. Ta da direkte kontakt med Sykehusinnkjøp[1].

Nye metoder vurderer på bakgrunn av anmodningen om det er grunnlag for å gi et oppdrag om en ny metodevurdering. Anmodningen må begrunnes.

Hele anmodningsskjemaet skal fylles ut. Mer informasjon og veiledning finnes i artikkelen For leverandører (nyemetoder.no).

Merk: Skjemaet vil bli publisert i sin helhet på nyemetoder.no.

Innsender er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet (må krysses av): ☒

Dato for innsending av skjema: 17.11.2025

1 Kontaktopplysninger

1.1 Leverandør (innehaver/søker av markedsføringstillatelse i Norge)	AstraZeneca AS
1.2 Navn kontaktperson	Bjørn Oddvar Strøm
1.3 Stilling kontaktperson	Market Access Manager
1.4 Telefon	+47 915 96 759
1.5 E-post	bjoernoddvar.stroem@astrazeneca.com

Ekstern representasjon - vedlegg fullmakt

1.6 Navn/virksomhet	-
1.7 Telefon og e-post	-

[1] E-post til Sykehusinnkjøp HF: nyelegemidler@sykehusinnkjop.no

2 Informasjon om metoden

2.1 ID-nummer i Nye metoder	ID2024_010
2.2 Virkestoff	Kapivasertib
2.3 Handelsnavn	Truqap
2.4 Indikasjon *En anmodning om revurdering skal gjelde samme indikasjon som den opprinnelige metodevurderingen. Hvis anmodningen gjelder en annen populasjon eller en undergruppe, så skal «Anmodningsskjema for vurdering av legemiddel» benyttes (se nyemetoder.no).*	Indikasjon: Kapivasertib i kombinasjon med fulvestrant til behandling av voksne med østrogenreseptor (ER)-positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft med én eller flere PIK3CA/AKT1/PTEN-forandringer etter tilbakefall eller progresjon under eller etter et endokrin-basert regime.
2.5 Gjeldende beslutning fra Beslutningsforum for nye metoder *Oppgi dato for beslutning*	Gjeldende beslutning ID2024_010: **Beslutningsforum for nye metoder (16.06.2025)** 1. Kapivasertib (Truqap) innføres ikke i kombinasjon med fulvestrant til behandling av voksne med østrogenreseptor (ER)-positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft med én eller flere PIK3CA/AKT1/PTEN-forandringer etter tilbakefall eller progresjon under eller etter et endokrin-basert regime. 2. Det er ikke tilbudt en pris som står i et rimelig forhold til dokumentert klinisk nytte. 3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør

3 Informasjon om eksisterende metodevurdering og grunnleggende forutsetninger for revurdering

3.1 Klinisk praksis *Er beskrivelsen av norsk klinisk praksis i den opprinnelige metodevurderingen fortsatt gjeldende, herunder komparator, forutgående behandling osv.?* *Kommenter kort.*	Det har ikke skjedd vesentlige endringer i klinisk praksis siden forrige vurdering fra DMP. De aller fleste pasienter med østrogenreseptor (ER)-positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft med én eller flere PIK3CA/AKT1/PTEN-forandringer får en CDK4/6-hemmer i kombinasjon med et endokrin-basert regime i førstelinje, etterfulgt av fulvestrant monoterapi i andrelinje. Kilde: Helsedirektoratet: Brystkreft - Handlingsprogramet
3.2 Nye data for bruken av legemiddelet til aktuell indikasjon	I den forrige analysen ble overlevelsesdata fra siste tilgjengelige datakutt ekstrapolert utelukkende ved visuell tilpasning. Siden DMPs forrige rapport foreligger det nå

Beskriv kort hvorfor det er grunnlag for en ny metodevurdering av legemiddelet. Beskriv tilgjengelige nye data for legemiddelet.	oppdaterte overlevelsesdata fra den kliniske studien som ligger til grunn for godkjenningen, i tillegg til to nye Real World Evidence (RWE) studier. AstraZeneca vurderer at en systematisk gjennomgang av disse nye dataene vil redusere metodeusikkerheten vesentlig, og at en oppdatert modellering basert på empirisk forankrede ekstrapolasjonsmetoder vil bidra i beslutningsgrunnlaget. På denne bakgrunn mener vi at en revidert analyse kan gi et mer robust estimat for effekt og kostnadseffektivitet, og dermed styrke beslutningsgrunnlaget i saken vesentlig, noe som også øker sannsynlighet for at kapivarsertib blir innført for pasienter som trenger det. I dialog mellom Sykehusinnkjøp og AstraZeneca ble svakhetene i ekstrapoleringen i den nåværende rapporten fremhevet som en utfordring, og DMP uttalte også i forbindelse med saken at det kreves nye data for å få saken videre vurdert. Kilde: Gjeldende beslutning (ID2024_010), dialog mellom AstraZeneca Sykehusinnkjøp og DMP, og HealthTalk (https://www.healthtalk.no/brystkreft/truqap-avslag-skaper-reaksjoner-vurderingen-gjenspeiler-ikke-norsk-virkelighet/200412)
3.3 Hvilken type helseøkonomisk analyse foreslår leverandøren? *Type metodevurdering* *Begrunn kort*	Foreslått helseøkonomisk analyse: Oppdatering av eksisterende kostnadseffektivitetsanalyse, med oppdaterte OS-data, og andre oppdatinger i tråd med oppdaterte retningslinjer fra DMP.
3.4 Forventet tidspunkt (måned og år) for levering av dokumentasjon til Direktoratet for medisinske produkter *Tidspunkt må oppgis*	Januar 2026
3.5 Nye data for komparator *Beskriv eventuelle nye data for komparator*	Det nye datakuttet fra den kliniske studien vil også gi mer modne komparatordata, noe som styrker sammenligningsgrunnlaget og reduserer modellusikkerheten. I tillegg foreligger to nordiske RWE-studier som dokumenterer overlevelse hos relevante pasientgrupper i nordisk klinisk praksis. Samlet gir dette et mer realistisk og eksternt validert estimat for effekt, som kan forbedre modelltilpasningen, øke treffsikkerheten i ekstrapolasjonen og dermed styrke beslutningsgrunnlaget for innføring.

3.6 Øvrige forhold *Beskriv eventuelle andre forhold som er endret siden forrige metodevurdering*	DMP oppdaterte sine retningslinjer 1. september 2025 og 4. november, og den oppdaterte helseøkonomiske analysen vil være i tråd med de nye retningslinjene.

4 Relevansen av nye data

4.1 Beskriv hvordan de nye dataene kan bidra til at prioriteringskriteriene kan bli oppfylt. *Redegjør for de nye dataene sammenlignet med de opprinnelige resultatene som lå til grunn for gjeldende beslutning i Beslutningsforum*.	Datagrunnlaget er nå mer modent, med lengre oppfølgingstid og flere hendelser. I den forrige analysen ble overlevelsesdata fra det som da var siste tilgjengelige datakutt ekstrapolert utelukkende ved visuell tilpasning. Med de oppdaterte dataene kan ekstrapoleringen nå gjennomføres i tråd med DMPs retningslinjer. Dette vil gi et mer presist estimat av den reelle overlevelsesgevinsten, mindre behov for skjønnsmessig ekstrapolering og dermed et klart sikrere grunnlag for beslutning.

Direktoratet for medisinske produkter

Egnethetsvurdering	
ID-nummer	**ID2024_010**
Handelsnavn (virkestoff)	Truqap (kapivasertib)
Virkningsmekanisme	AKT-hemmer
Regulatorisk status	Kapivasertib fikk markedsføringstillatelse 17.06.2024. Anmodningen gjelder en revurdering av tidligere metodevurdering (ID2024_010).
Aktuell indikasjon	I kombinasjon med fulvestrant til behandling av voksne med østrogenreseptor (ER)-positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft med én eller flere PIK3CA/AKT1/PTEN-forandringer etter tilbakefall eller progresjon under eller etter et endokrin-basert regime.
Dosering	Kapivasertib tabletter 400 mg tas 2 ganger daglig på dag 1-4 hver uke i 28-dagers behandlingssyklus. Fulvestrant intramuskulær injeksjon 500 mg gis på dag 1 og 15 i syklus 1 og deretter på dag 1 i hver 28-dagers syklus. Behandling til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.
Forslag	**Anmodning om revurdering**
Innsendt av	AstraZeneca AS
Bakgrunn	Behandling av pasienter med brystkreft er angitt i Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft[1], sist faglig oppdatert i september 2025. For pasienter med HR-positiv, HER2-negativ metastatisk sykdom anbefales primært endokrin behandling. Ved premenopausal status anbefales LHRH-agonist og deretter videre behandling som for postmenopausale. Handlingsprogrammet angir flere behandlingsvalg innenfor hver behandlingslinjene, da det ikke foreligger sikre data som tilsier at en spesiell behandlingsrekkefølge bør følges. Valg av behandling avhenger bl.a. av tidligere behandling. Endokrin behandling kan både gis i (neo)adjuvant og metastatisk setting. Behandling i første og andre linje i metastatisk setting er bl.a. aromatasehemmer eller fulvestrant, ofte med tillegg av CDK4/6-hemmer i en av sekvensene. Handlingsprogrammet angir at CDK4/6-hemmer som regel bør introduseres i første behandlingslinje. Alpelisib i kombinasjon med fulvestrant er et alternativ for pasienter med PIK3CA-mutasjon.
Begrunnelse i forslag	Det søkes revurdering av metoden ettersom nye data for totaloverlevelse (OS) er tilgjengelige siden første innsending. DMP mottok daværende senest oppdaterte OS-data i slutten av forrige metodevurdering, men disse ble kun evaluert visuelt, da detaljerte data ikke forelå i den helseøkonomiske modellen.

[1] Helsedirektoratet (2019). Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft [nettdokument]. Oslo: Helsedirektoratet (siste faglige endring 24. september 2025, lest 26. november 2025). Tilgjengelig fra https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/brystkreft--handlingsprogram

	I tillegg er det siden første innsending blitt tilgjengelig to nordiske *real world evidence* (RWE)-studier som vurderes av anmoder som relevante for dokumentasjon av overlevelse i relevant pasientpopulasjon i nordisk klinisk praksis.
Vurdering fra Direktoratet for medisinske produkter	Det er søkt om revurdering av metoden med støtte i samme kliniske studie som ved opprinnelig metodevurdering, men med oppdaterte OS-data. I tillegg foreligger det to nye nordiske RWE-studier som dokumenterer overlevelse hos relevante pasientgrupper. DMP ble tilsendt daværende senest tilgjengelige OS-data (som KM-grafer) i avslutningsfasen av forrige vurdering, men disse var ikke implementert i den helseøkonomiske modellen. DMP er enig i at oppdaterte overlevelsesdata implementert i modellen vil gi et bedre grunnlag for å vurdere framskrivning av overlevelse over tid enn DMP hadde tilgjengelig på tidspunkt for den opprinnelige vurderingen.
Anbefaling fra Direktoratet for medisinske produkter (knyttet til metodevurdering)	DMP mener det kan være grunnlag for en revurdering basert på oppdaterte data. Dersom det bestilles en revurdering, ber DMP om at leverandør leverer samme modell som ved første innlevering, og tydelig beskriver og begrunner oppdateringer.

Versjonslogg*

Dato	Hva
06.01.2026	Egnethetsvurdering ferdigstilt hos DMP

*Egnethetsvurderinger oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no. Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.

Direktoratet for medisinske produkter

NYE METODER

Saksnummer: 016-26

NOTAT TIL BESTILLERFORUM

Til:	Bestillerforum
Fra:	Direktoratet for medisinske produkter (DMP)
Dato:	06.01.2026

Hva saken omhandler i korte trekk

Finansieringsansvar for legemidler ved alvorlig fremskreden Parkinsons sykdom er overført fra folketrygden til RHF-ene fra 1. januar 2026.

DMP mottok 2. mai 2025 en søknad fra Merz om refusjon på blå resept for legemiddelet Inbrija (inhalerbar levodopa) til periodisk behandling av episodiske motoriske svingninger (OFF-perioder) hos voksne pasienter med Parkinsons sykdom behandlet med levodopa/dopa-dekarboksylasehemmer. Saken er ferdigbehandlet hos DMP, men vi har ikke anledning til å fatte vedtak. Dette skyldes at finansieringsansvaret for legemiddelet overføres til de regionale helseforetakene 15. januar 2026.

I notatet oppsummeres DMPs metodevurdering av Inbrija. DMP har vurdert prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser.

Som en del av saksbehandlingen har DMP rekruttert og innhentet innspill fra to medisinske fageksperter med kompetanse på området. Deres vurderinger har vært sentrale for å sikre en grundig og faglig forankret behandling av saken.

Bakgrunn for saken

Merz har levert dokumentasjon til metodevurdering av Inbrija (inhalerbar levodopa) til periodisk behandling av episodiske motoriske svingninger (OFF-perioder) hos voksne pasienter med Parkinsons sykdom behandlet med levodopa/dopa-dekarboksylasehemmer. Analysen som er levert er en kostnadsminimeringsanalyse (CMA) som sammenligner Inbrija med subkutan apomorfinpenn. En kostnad-nytte-analyse mot placebo er også levert, men siden apomorfinpenn vurderes som det mest relevante sammenligningsalternativet (se avsnitt om komparator), er denne analysen ikke vurdert inngående.

Parkinsons sykdom

Parkinsons sykdom er en progressiv nevrodegenerativ sykdom som påvirker hjernens evne til å styre bevegelser. Sykdommen er kronisk og utvikler seg gradvis. Parkinsons skyldes i hovedsak tap av dopaminerge nevroner i substantia nigra, noe som fører til redusert dopaminnivå i hjernen og motoriske symptomer. Diagnosen stilles ved tilstedeværelse av typiske symptomer som hviletremor, rigiditet, muskelstivhet og bradykinesi (trege bevegelser). Sykdommen påvirker dessuten andre områder i hjernen, og kan medføre søvnproblemer, depresjon og demens. Gjennomsnittsalder for sykdomsdebut er 60-65 år. Det estimeres at omtrent 10 000 personer lever med Parkinsons sykdom i Norge i dag (1, 2). Dette tallet er ventet å stige, ettersom antall eldre vil øke i årene som kommer.

Behandling av Parkinsons sykdom har som mål å lindre symptomene ved sykdommen ved å øke mengden dopamin i hjernen. Hos yngre pasienter vil behandlingen gjerne først bestå av dopaminagonister eller monoaminoksidase-B-hemmer (MAO-B-hemmer). Eldre pasienter starter ofte på levodopa, som er en metabolsk forløper til dopamin. Levodopa administreres med karbidopa, et legemiddel som hemmer den perifere nedbrytningen av levodopa slik at mer levodopa blir tilgjengelig for hjernen. Ved utilstrekkelig effekt kan videre behandling bestå av tillegg av MAO-B-hemmer eller katekol-Ometyltransferasehemmer (COMT-hemmer) som forsinker nedbrytningen av dopamin (2).

Behandling av OFF-perioder

Det anslås at omtrent 40-50 % av pasienter med Parkinsons sykdom utvikler OFF-perioder etter fem års behandling med levodopa. OFF-perioder er episoder hvor effekten av den dopaminerge behandlingen avtar. Dette resulterer i tilbakefall eller en forverring av motoriske symptomer, som

stivhet, skjelving og treghet (3). Det første tiltaket innebærer som regel justering av dosen og administreringsfrekvensen av dopaminerge medikamenter, eventuelt introduksjon av kombinasjonsbehandling hvis denne ikke allerede er startet.

Hos noen pasienter kan motoriske fluktuasjoner, for eksempel med raskt innsettende og alvorlige tilstivningsperioder, bli svært belastende. I slike tilfeller kan anfallsbehandling med oppløselige levodopa tabletter (Madopar Solubile) være et alternativ. Madopar Solubile gir raskere effekt enn tradisjonelle levodopa-tabletter og er derfor bedre egnet til behandling av OFF-perioder. Denne behandlingen er ikke metodevurdert, men er tilgjengelig via forhåndsgodkjent refusjon. Subkutane injeksjoner med dopaminagonisten apomorfin administrert via en penn er et annet alternativ (3). Apomorfin har en rask virkning, og effekten inntrer raskere enn ved bruk av Madopar Solubile. Apomorfinpenn er ikke metodevurdert, men kan forskrives på individuell stønad etter blåreseptforskriften § 3 for behandling av motoriske fluktuasjoner i kombinasjon med minst ett annet legemiddel i ATC-gruppe N04B (4). Finansieringsansvaret for apomorfinpenn vil i imidlertid overføres til de regionale helseforetakene 15.01.2026. Apomorfinpenn finnes i to alternativer: Britaject, som leveres i ferdigfylt penn, og Dacepton, som kommer i ampuller for bruk med en injektor. Begge behandlingsalternativene har samme pris per pakning, men Dacepton har en lengre holdbarhet.

Etter hvert som Parkinsons sykdom utvikler seg svekkes hjernens lagringskapasitet for dopamin gradvis (3). Dette fører til at det terapeutiske vinduet for levodopa blir stadig smalere, noe som øker risikoen for motoriske fluktuasjoner. Dersom disse fluktuasjonene blir invalidiserende og ikke lenger kan kontrolleres med vanlige Parkinson-medikamenter, må mer avansert og invasiv behandling med medisinsk-teknisk utstyr vurderes. Blant behandlingsalternativene finnes det kontinuerlig infusjon av dopaminerge preparater via medikamentpumpe, eller nevrokirurgisk behandling med implantasjon av elektroder for dyp hjernestimulering. En av fordelene med pumpebehandling er at medikamentet tilføres med en jevn hastighet, noe som i stor grad bidrar til å redusere svingninger i serumkonsentrasjonen og påfølgende motoriske fluktuasjoner.

DMPs vurdering av nytte

Inbrija

Inbrija inhalasjonspulver representerer et nytt alternativ i behandlingen av OFF-perioder, ved å administrere levodopa som inhalasjon. Pulveret leveres i kapsler administrert via et spesialutviklet inhalasjonsapparat (5). Behandlingen er ment for pasienter som allerede er på et stabilt behandlingsregime med levodopa/dopa-dekarboksylasehemmer. Pasienter som vurderes for behandling med Inbrija, bør være i stand til å identifisere tidlige tegn på OFF-perioder og enten kunne klargjøre inhalatoren selv eller ha tilgang til en omsorgsperson som kan hjelpe med klargjøringen ved behov.

Inbrija bør inhaleres ved de første tegnene på tilbakevendende OFF-symptomer, enten motoriske (bevegelsesrelaterte symptomer) eller ikke-motoriske (psykiske og kroppslige symptomer) (5). Den anbefalte dosen er 2 kapsler per administrasjon, opptil 5 ganger daglig. Hver dose tilsvarer 33 mg levodopa. Den maksimale daglige dosen med Inbrija bør ikke overstige 10 kapsler (330 mg).

Inbrija fikk markedsføringstillatelse i 2019, og ble markedsført i Norge 25.10.2025. Den regulatoriske godkjenningen av Inbrija er i hovedsak basert på en randomisert, placebokontrollert, 12 uker lang dobbeltblindet studie (5). Deltakerne måtte være i stand til å gjenkjenne OFF-perioder og å kunne håndtere inhalatoren.

Til sammen ble 114 pasienter randomisert og behandlet med Inbrija 66 mg (to kapsler à 33 mg) og 112 pasienter fikk placebo (5). Deltakerne kunne inhalere levodopa ved behov inntil fem ganger daglig når de opplevde OFF-perioder. Apomorfin var ikke tillatt som grunnbehandling. Ved baseline hadde pasientene minst 2 timer med OFF-tid daglig, og legemidler med levodopa/ dopadekarboksylasehemmer inneholdt ikke mer enn 1600 mg levodopa daglig.

Det primære effektendepunktet var gjennomsnittlig endring fra baseline i henhold til UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) del III-skår, 30 minutter etter dosering i uke 12 (5, 6). UPDRS del III er utformet for å vurdere alvorlighetsgraden av grunnleggende motoriske funn (f.eks. skjelving, stivhet, bradykinesi, postural instabilitet) hos pasienter med Parkinsons sykdom. Dette endepunktet ble vurdert i et klinisk miljø, dvs. at pasienter måtte ta sin normale morgendose av oral levodopa/dopadekarboksylasehemmer og deretter besøke klinikken 2–5 timer etter dosering. Hvis en

OFF-periode oppsto, fikk deltakerne enten placebo eller levodopa til inhalasjon. UPDRS-III ble fastsatt før og 30 minutter etter doseadministrering. Reduksjon i gjennomsnittlig daglig OFF-tid og forbedring på PGI-C-skalaen (Patient Global Impression of Change), pasientens helhetlige opplevelse av forbedring og tilfredshet med Inbrija-behandlingen, og respondanter ON (pasienter som responderer fra OFF til ON innen 60 minutter etter dosering, og som fortsatt er ON 60 minutter etter dosering) var de viktigste sekundære endepunktene. Resultatene er gjengitt i tabell 1.

Tabell 1 Pasientkarakteristikker ved studiestart og resultater av effektendepunktene. Ref: spc

Parameter	Placebo n = 112	Inbrija 66 mg n = 114
Pasientkarakteristikk		
Alder	63 år	64 år
Varighet av Parkinsons sykdom	97 måneder	96 måneder
Baseline levodopa-dose	841 mg	819 mg
UPDRS-III skår under OFF-periode	n = 95[a]	n = 94[a]
Skår før dose	32,1	29,0
Endring etter 30 min.	-5,91	-9,83
Diff. (95 % KI)	-	-3,92 (-6,84; -1,00)
p-verdi	-	0,009
Respondanter ON[b]	n = 97[a]	n = 97[a]
% (n)	36,1 % (35)	57,7 % (56)
Diff.	-	21,6 %
p-verdi	-	0,003
PGI-C	n = 97[a]	n = 98[a]
Stor forbedring % (n)	7,2 % (7)	11,2 % (11)
Forbedring % (n)	7,2 % (7)	26,5 % (26)
Litt forbedring % (n)	32,0 % (31)	33,7 % (33)
Ingen forbedring % (n)	53,6 % (52)	28,6 % (28)
p-verdi	-	< 0,001[c]
Daglig OFF-tid (timer)	n = 97[a]	n = 95[a]
Baseline gjennomsnitt (SD)	5,59 (2,25)	5,35 (2,26)
LS gjennomsnittlig endring	-0,48	-0,47
Gjennomsnittlig diff. (95 % KI)		-0,01 (-0,55; 0,56)
p-verdi		0,975
Daglige doser (median)	2 doser	2 doser

[a] Observerte tilfeller.
[b] En respondant ble definert som en pasient som endret fra OFF til ON innen 60 minutter etter dosering og som fortsatt var ON 60 minutter etter dosering.
[c] p-verdi for PGI-C er nominal.

I studien viste Inbrija i en klinisk setting en statistisk signifikant reduksjon i UPDRS-III-skår etter 30 minutter. Denne effekten ble understøttet av en statistisk signifikant andel pasienter som oppnådde ON-tilstand innen 60 minutter, samt forbedringer i PGI-C ved uke 12 sammenlignet med placebo. EMA vurderer at studien dokumenterer en klinisk relevant forbedring av motoriske symptomer innen 30 minutter etter administrering av legemiddelet under en OFF-periode, som tillegg til behandling med levodopa og dekarboksylasehemmer (7). Medisinske fageksperter DMP har konsultert vurderer effekten av Inbrija sammenlignet med placebo som klinisk relevant. En forbedring på 3 poeng eller mer i UPDRS-III, som observert i studien, regnes som klinisk betydningsfull. Det bemerkes imidlertid at behandlingseffekten ikke var tilstrekkelig til å redusere den totale daglige OFF-tiden som pasientene opplevde.

Studien viste at Inbrija generelt var godt tolerert. Den mest vanlige bivirkningen var hoste, som forekom hos omtrent 15 % av pasientene som fikk Inbrija, sammenlignet med 2 % i placebogruppen (6). Hosten var som regel mild eller moderat, og oppstod tidlig i behandlingsperioden. Noen få tilfeller førte til at pasienter trakk seg fra studien. Andre rapporterte bivirkninger inkluderte halsirritasjon,

dyskinesi, kvalme, svimmelhet og fall. Dyskinesi ble observert hos 3–4 % av pasientene som fikk Inbrija, men ikke hos de som fikk placebo. Alvorlige bivirkninger var sjeldne og inkluderte hypotensjon og atrieflimmer, som ble vurdert som mulig relatert til studiemedisinen. For ytterligere informasjon vises det til preparatomtalen til Inbrija (5).

Komparator
Merz har levert en analyse som sammenligner Inbrija med Britaject, en ferdigfylt apomorfinpenn som administreres subkutant. DMP vurderer at Inbrija kan være et aktuelt behandlingsalternativ for den samme pasientgruppen som er aktuelle for behandling med Britaject. Det finnes dessuten et alternativ til Britaject, Dacepton, som har samme virkestoff og styrke.

En av fagekspertene som DMP har konsultert, har forklart at det i dag er vanlig praksis å forsøke Madopar Solubile før mer invasiv behandling med apomorfinpenn. Selv om dette kan være tilfellet i dag, kan en innføring av Inbrija potensielt føre til endringer i bruksmønsteret. Begge fagekspertene som DMP har konsultert, anser det som rimelig å sette vilkår om at Madopar Solubile først må forsøkes. Dersom tilstrekkelig symptomlindring ikke oppnås eller behandlingen ikke tolereres, kan behandling med Inbrija vurderes.

På bakgrunn av det ovennevnte vurderer DMP at apomorfinpenn (Dacepton og Britaject) er behandlingen som i hovedsak vil bli fortrengt, og at det derfor utgjør det mest relevante sammenligningsalternativet i analysen.

Relativ effekt og sikkerhet av Inbrija versus apomorfinpenn
DMP har vurdert den indirekte sammenligningen av Inbrija og apomorfinpenn i en nettverksmetaanalyse (NMA) levert av Merz. Analysen omfattet indirekte sammenligning av Inbrija, apomorfinpenn, apomorfin administrert sublingvalt og placebo i et nettverk av til sammen 11 studier. Den innsendte analysen er gjort for endepunktene reduksjon i gjennomsnittlig OFF-tid fra baseline, gjennomsnittlig endring i UPDRS/MDS_UPDRS-III skår, pasienters rapportering av PGI-C, behandlingsavbrudd uansett årsak, uønskede hendelser og behandlingsavbrudd grunnet uønskede hendelser.

Resultatene fra analysen viser ingen statistisk signifikant forskjell i effekt eller sikkerhet mellom Inbrija og apomorfinpenn eller sublingval apomorfin, med unntak av lavere odds for behandlingsavbrudd grunnet uønskede hendelser for Inbrija sammenlignet med apomorfinpenn. Svakheter ved analysen, som variabel dosering av Inbrija, ulike administrasjonsformer for apomorfin og pooling av små studier, bidrar til usikkerhet i resultatene.

Til tross for denne usikkerheten vurderer DMP at effekten og forekomsten av uønskede hendelser ved bruk av Inbrija i forhold til apomorfinpenn, slik det fremgår av den innsendte NMAen, er tilstrekkelig like til å kunne inngå i en kostnadsminimeringsanalyse.

<u>DMPs vurdering av ressursbruk</u>
Merz sin grunnanalyse
Merz har levert en kostnadsminimeringsanalyse som sammenligner kostnadene ved bruk av Inbrija med Britaject. En kostnadsminimeringsanalyse forutsetter tilsvarende effekt- og sikkerhetsprofil for intervensjon og komparator. Når dette kravet er oppfylt, er det tilstrekkelig å sammenligne kostnadene forbundet med de ulike behandlingene.

Inbrija er formulert som kapsler som brukes med et inhalasjonsapparat, hvor to kapsler administreres per anfall. I firmaets grunnanalyse er det ikke inkludert noen administrerings- eller opplæringskostnader for Inbrija, og behandlingskostnaden er kun avhengig av antall OFF-perioder man legger til grunn i analysen.

En Britaject ferdigfylt penn inneholder totalt 30 mg apomorfin virkestoff og har en holdbarhet på 48 timer etter åpning. Ifølge en av fagekspertene DMP har konsultert er vanlig dosering med apomorfinpenn gjennomsnittlig 3-4 mg per anfall. I firmaets grunnanalyse har Merz lagt til grunn at én Britaject-penn dekker de nødvendige dosene for to døgn, uavhengig av antall OFF-perioder. Behandling med Britaject-penn kan i enkelte tilfeller kreve forbehandling med domperidon, men Merz har vurdert disse kostnadene som neglisjerbare og dermed ekskludert dem fra analysen. For Britaject er det i firmaets grunnanalyse lagt inn en dag med pasientopplæring og dosetitrering, som medfører

en kostnad på 8 325 NOK, basert på DRG 980A (øyeblikkelig hjelp [ØH]-relaterte tilstander i nervesystemet uten overnatting). Det er også tatt høyde for pasienttid og transportkostnader i forbindelse med oppstart og opplæring i bruk av Britaject.

Tabell 2 nedenfor viser legemiddelkostnadene for Inbrija og Britaject, basert på informasjon fra legemiddelsok.no.

Tabell 2. Legemiddelkostnader for Inbrija og Britaject. Ref: Merz

	Inbrija®	**Britaject®**
Maksimal AIP, pris per pakke	3,758.58 NOK	1,189.00 NOK
Maksimal AUP, pris per pakke, inkl. mva	4,828.40 NOK	1,552.20 NOK
Maksimal AUP, pris per pakke, ekskl. mva	3,862.72 NOK	1,241.76 NOK
Antall enheter per pakke	92 kapsler	5 x 3 mL penner
AUP ekskl. mva., pris per enhet	41.99 NOK per kapsel	248.35 NOK per penn

Forkortelser: AIP; apotekets innkjøpspris, AUP; apotekets utsalgspris, mva; merverdiavgift.

I firmaets grunnanalyse antas det at pasientene i gjennomsnitt opplever én OFF-periode per dag. Dette gir en kostnadsbesparelse på omtrent 21 000 NOK (maksimal AUP ekskl. mva) per år for Inbrija sammenlignet med Britaject, inkludert oppstartskostnader for Britaject. Antakelsen om én OFF-periode per dag bygger på ekspertuttalelser fra Sverige, som indikerer at pasienter med 2–3 eller flere OFF-perioder per dag ofte går over til mer avanserte terapier, som kontinuerlige pumper eller dyp hjernestimulering.

DMP vurderer at flere av forutsetningene i Merz sin analyse er usikre og ikke representative for norsk klinisk praksis. Dette beskrives nærmere under:

Valg av sammenligningsgrunnlag
Behandling med apomorfinpenn kan omfatte to ulike alternativer; Britaject og Dacepton. Dacepton har en betydelig lengre holdbarhet, opptil 15 dager, sammenlignet med kun to døgn for Britaject. Dette medfører at selv om prisen per penn/ampulle og pakning er lik, vil behandlingskostnadene for Dacepton over tid være lavere, da det er behov for færre ampuller. Det er først ved et økt forbruk, enten som følge av en høy vedlikeholdsdose eller et stort antall OFF-perioder, at forbruket og behandlingskostnadene av de to alternativene blir mer lik. Tall fra Farmalogg viser at antall pakninger solgt av Britaject og Dacepton på individuell stønad er relativt likt, med unntak av inneværende år, hvor det har vært mangel på Britaject. På bakgrunn av dette og for å hensynta ulik holdbarhet vurderer DMP at et gjennomsnitt av forbruket av antall penner/ampuller for Dacepton og Britaject utgjør et mer rimelig sammenligningsgrunnlag enn Britaject alene.

Antall OFF-perioder
DMP har konsultert medisinske fageksperter for å få innsikt i behandling av og hyppighet av OFF-perioder i norsk klinisk praksis. Ifølge fagekspertene har antallet OFF-perioder begrenset betydning for behandlingsvalg, da det er graden av symptomer og de praktiske utfordringene disse medfører som er mest relevant for pasientene. Antallet OFF-perioder har imidlertid betydning for kostnadsforskjellene mellom Inbrija og apomorfinpenn.

I de kliniske studiene som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen for Inbrija, hadde pasientene i gjennomsnitt over tre OFF-perioder per dag. Fagekspertene har bekreftet at pasientpopulasjonen og deres karakteristika er overførbare til norsk klinisk praksis. Samtidig har en av fagekspertene påpekt at de fleste aktuelle pasientene sannsynligvis vil ha én OFF-periode per dag, men tidvis to til tre. En annen fagekspert har uttalt at ved tre til fire eller flere OFF-perioder per dag, vil det ofte vurderes overgang til mer avanserte og invasive behandlingsmetoder som pumpebehandling eller dyp hjernestimulering. Basert på dette har DMP valgt å legge til grunn to OFF perioder per dag i hovedanalysen. Det understrekes at det er utfordrende å anslå gjennomsnittlig antall OFF-perioder per dag, men at et gjennomsnitt på 2 OFF-perioder anses som en rimelig antagelse, basert på en helhetlig vurdering av innspill fra fagekspertene samt tilgjengelige studiedata. Med et gjennomsnitt på 2 OFF-

perioder per dag, og en gjennomsnittlig vedlikeholdsdose på 3-4 mg per OFF-periode for apomorfinpenn, vil en Britaject-penn dekke doseringsbehovet for to døgn, mens en Dacepton ampulle vil dekke behovet for tre til fem døgn. DMP legger til grunn et konservativt anslag på 4 mg som vedlikeholdsdose, og at en Dacepton ampulle vil vare i tre døgn ved 2 OFF-perioder per dag.

Behandlingslengde
En vesentlig usikkerhet i analysen er behandlingslengden. En av fagekspertene som DMP har konsultert, anslår at en typisk behandlingsperiode med apomorfinpenn ligger mellom 6 og 12 måneder, men at enkelte pasienter kan fortsette behandlingen i flere år. Fagekspertene peker på ulike utfordringer knyttet til bruk av apomorfinpenn som kan begrense behandlingsvarigheten. Blant disse utfordringene nevnes vanskeligheter med å mestre injeksjonsteknikken, samt bivirkninger som hudforandringer og kvalme ved behandlingspauser og reoppstart. Fagekspertene antar at behandlingsvarigheten med Inbrija vil kunne være lengre enn med apomorfinpenn.

På grunn av den betydelige usikkerheten knyttet til behandlingsvarigheten, har DMP valgt å basere analysen på en sammenligning av behandlingskostnader per 30 dager. Det er viktig å presisere at dette ikke innebærer at DMP anser 30 dager som en rimelig behandlingslengde i klinisk praksis. Denne tilnærmingen er valgt for å synliggjøre forskjeller i kostnader mellom behandlingsalternativene i fravær av et sikkert estimat for forventet behandlingstid. Etter DMPs vurdering ligger den gjennomsnittlige behandlingslengden for apomorfin trolig mellom 6 og 12 måneder i praksis. For å illustrere hvordan ulike behandlingsvarigheter påvirker kostnadsforskjellene, har DMP inkludert behandlingskostnader over perioder på henholdsvis 6 måneder (182 dager) og 12 måneder (365 dager). En lengre behandlingslengde med Inbrija sammenlignet med apomorfinpenn vil medføre økte utgifter for behandlingen. Samtidig vil en lengre behandling med Inbrija potensielt kunne utsette behovet for mer invasive og kostbare behandlingsalternativer, som medikamentelle pumper og dyp hjernestimulering. Tabellen nedenfor oppsummerer legemiddelkostnader for Inbrija, Britaject og Dacepton over perioder på 30, 182 og 365 dager.

Tabell 3. Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator i den helseøkonomiske analysen. Priser med maksimal AUP uten mva.

Behandling	Pakningsstørrelse og form	Dose (mg)	Kostnad pr. pakning (NOK)	Kostnad pr. enhet (kapsel, penn eller ampulle) (NOK)	Kostnad pr. 30 dager (NOK)	Kostnad pr. 182 dager (NOK)	Kostnad pr. 365 dager (NOK)
Inbrija							
	Inhalasjonspulver, hard kapsel Blisterpakning 92x1 stk	66 mg (33 mg per kapsel)	3 862,7	41,99	5 038,8	30 568,72	61 305
Britaject							
	Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn 10 mg/ml Ferdigfylt penn 5x3 ml	Vedlikeholds-dose på 4 mg	1241,76	248,35	3 725,25	22 599,85	45 448
Dacepton							
	Injeksjonsvæske, oppløsning i	Vedlikeholds-dose på 4 mg	1241,76	248,35	2 483,50	15 149,35	30 299

	sylinder-ampulle 10 mg/ml Sylinder-ampulle 5x3 ml						
Gjennomsnitt Dacepton og Britaject	-	-	-	-	3 104,38	18 874,6	37 874

Oppstartskostnader
Når det gjelder opplæringsbehovet for apomorfinpenn, har fagekspertene påpekt at firmaets valg av DRG sannsynligvis ikke er riktig, da den foreslåtte DRGen omhandler akutte tilstander som ikke inkluderer denne typen behandling. I tillegg mener en av fagekspertene at anslaget om en hel dags opplæring kan være noe høyt, ettersom de fleste pasienter trolig ikke vil ha behov for en full dag. Ifølge fageksperten kommer pasientene som regel tilbake for en dobbel poliklinisk time der utprøvingen gjennomføres over 1,5 timer, og hvis det fungerer gir Parkinsonssykepleieren opplæring i det praktiske.

En av fagekspertene påpeker imidlertid at enkelte pasienter kan ha behov for repetisjon eller ny dosetitrering, og at en hel dag med opplæring derfor kan være en rimelig antagelse. En annen fagekspert påpeker at ny opplæring ikke burde være nødvendig, men at ny dosetitrering kan være aktuelt for noen. For ny dosetitrering er det ifølge fageksperten nødvendig med poliklinisk oppfølging med en nevrolog eller en spesialutdannet parkinsonsykepleier.

For apomorfinpenn har DMP lagt til grunn en poliklinisk konsultasjon (*901D: poliklinisk konsultasjon ved MS, degenerative og visse andre nevrologiske lidelse)* basert på innspill om at pasientene først har en poliklinisk time, der de informeres om behandlingen, og det bestemmes at den skal iverksettes. For den påfølgende konsultasjonen, hvor behandlingen utprøves for å fastsette aktuell dose og det gis opplæring i injeksjonsteknikk, har DMP lagt til grunn *STG AS03: Pasientadministrert legemiddelbehandling med andre legemidler ved nevrologiske lidelser*. En av fagekspertene DMP har konsultert, bekrefter at disse DRG-/STGene er dekkende for oppstarten med apomorfinpenn. STG-er tar også hensyn til behandlingsperioder, noe som innebærer at flere like tjenester for samme pasient innenfor en definert tidsperiode kan dekkes av samme STG. Dette inkluderer eventuelle nye dosetitreringer som kan være nødvendige for enkelte pasienter. I tillegg har DMP inkludert transportkostnader til og fra poliklinikken, samt pasientens tidsbruk, i sine beregninger.

Opplæringsbehovet for Inbrija er mindre omfattende enn for apomorfinpenn og består hovedsakelig av veiledning i korrekt inhalasjonsteknikk og klargjøring av inhalatoren. I tråd med innspill fra en av de medisinske fagekspertene har DMP anslått at oppstarten med Inbrjia vil kreve en poliklinisk konsultasjon med en spesialist, hvor slik opplæring gis, samt pasienttid tilsvarende to timer og transportkostnader til og fra poliklinikken.

Etter oppstart med apomorfinpenn og Inbrija kan det være behov for en rask oppfølgingstime, enten på poliklinikk eller per telefonsamtale. DMP har ikke tatt høyde for dette i analysen da det antas at oppfølgingstimen vil være lik for begge behandlingsalternativene. Tabellen nedenfor oppsummerer oppstartskostnader for Inbrija og apomorfinpenn (Britaject og Dacepton).

Tabell 4. Oppstartskostnader for intervensjon og komparator i den helseøkonomiske analysen.

Ressurs	**Enhetskostnad (NOK)**	**Kostnadsdetaljer og kilde**
Inbrija		

Konsultasjon poliklinisk	3 210	901D Poliklinisk konsultasjon ved MS, degenerative og visse andre nevr lidelser (0,059*54 412 NOK/ISF-poeng)
Transport	1 728	DMP enhetskostnadsdatabase; pasientreise per tur*2
Pasienttid	656	DMP enhetskostnadsdatabase; nettolønn per time*2
Apomorfinpenn (Britaject/Dacepton)		
Konsultasjon poliklinisk	3 210	901D Poliklinisk konsultasjon ved MS, degenerative og visse andre nevr lidelser (0,059*54 412 NOK/ISF-poeng)
Opptitrering, opplæring og eventuell ny dosetitrering	10 556	STG AS03 Pasientadministrert legemiddelbehandling med andre legemidler ved nevrologiske lidelser (0,194*54 412 NOK/ISF-poeng)
Transport	3 456	DMP enhetskostnadsdatabase; pasientreise per tur*4
Pasienttid	2 462	DMP enhetskostnadsdatabase; nettolønn per dag
For- og etterbehandling med Domperidon	450	Godkjenningsfritak; en pakke med 100 tabletter koster mellom 4-500 NOK.

I DMPs hovedanalyse sammenlignes legemiddelkostnadene over en 30 dagers periode. Ettersom oppstartskostnadene vil være relevante i klinisk praksis utover denne perioden, har DMP valgt å fordele engangskostnadene knyttet til behandlingsoppstart over en 6 måneders periode. Dette anses som en rimelig balanse mellom å inkludere hele kostnaden og en mer langvarig fordeling.

DMPs analyse
Tabellen nedenfor gir en oversikt over resultatene fra kostnadssammenligningen mellom Inbrija og gjennomsnittet av Britaject og Dacepton. Tabell 6 og 7 viser forskjellene i behandlingskostnadene over perioder på henholdsvis 6 måneder (182 dager) og 12 måneder (365 dager).

Tabell 5. Resultater fra DMPs hovedanalyse med 2 OFF-perioder per dag og behandlingskostnader på 30 dager.

Preparat	**Antall enheter per 30 dager**	**Pris per enhet, AUP uten mva., NOK**	**Totale kostnader, AUP uten mva., NOK (inkludert oppstartskostnader fordelt på 6 måneder)**
Inbrija	120 kapsler	41,99	**5 971**
Dacepton	10 ampuller	248,35	**5 839**
Britaject	15 penner	248,35	**7 081**
Gjennomsnitt Dacepton og Britaject	-	-	**6 460**

Tabell 6. Resultater fra DMPs scenarioanalyse med 2 OFF-perioder per dag og behandlingskostnader på 182 dager.

Preparat	Antall enheter per 182 dager	Pris per enhet, AUP uten mva., NOK	Totale kostnader, AUP uten mva., NOK (inkludert hele oppstartskostnaden)
Inbrija	728 kapsler	41,99	**36 163**
Dacepton	61 ampuller	248,35	**35 283**
Britaject	91 penner	248,35	**42 734**
Gjennomsnitt Dacepton og Britaject	-	-	**39 009**

Tabell 7. Resultater fra DMPs scenarioanalyse med 2 OFF-perioder per dag og behandlingskostnader på 365 dager.

Preparat	Antall enheter per 365 dager	Pris per enhet, AUP uten mva., NOK	Totale kostnader, AUP uten mva., NOK (inkludert hele oppstartskostnaden)
Inbrija	1460 kapsler	41,99	**66 899**
Dacepton	122 ampuller	248,35	**50 433**
Britaject	183 penner	248,35	**65 582**
Gjennomsnitt Dacepton og Britaject	-	-	**58 008**

Tabellen over viser at Inbrija har lavere kostnader ved 30 dager og 6 måneder, men noe høyere kostnader ved 12 måneder. Basert på innspill fra medisinske fageksperter og tilgjengelige studiedata forventer DMP at en gjennomsnittspasient vil oppleve omtrent to OFF-perioder per dag og en behandlingstid på mellom 6 og 12 måneder. Behandlingskostnadene for Inbrija og apomorfinpenn er omtrent like i dette tidsintervallet. Det antas at Inbrija kan bidra til å utsette behovet for dyrere og mer invasive behandlinger, noe som kan rettferdiggjøre en noe høyere samlet behandlingskostnad i den perioden hvor slik behandling utsettes.

Stor usikkerhet knyttet til dokumentasjonen og beregningsmetoder skal, alt annet likt, gi lavere prioritet jf. Prioriteringsmeldingen. I denne metodevurderingen er det særlig usikkerhet knyttet til behandlingsvarigheten i klinisk praksis, som har betydelig innvirkning på ressursbruken.

DMPs vurdering av alvorlighet
Parkinsons sykdom er en tilstand som kan forringe livskvaliteten til pasientene som rammes. DMP har ikke beregnet alvorlighet for pasienter med Parkinsons sykdom med motoriske svingninger i denne metodevurderingen.

Budsjettkonsekvenser
Data fra Helsedirektoratet viser at antall pasienter som mottar individuell stønad for Britaject og Dacepton har gått ned over tid, fra 44 pasienter i 2021 til 28 pasienter i 2024. Antall nye pasienter per år har også falt, fra 23 i 2021 til 9 i 2024. Medisinske fageksperter påpeker at selv om antallet brukere av apomorfin i Norge er lavt, er behovet for redningsmedisin større. En av fagekspertene har uttalt at:

«Det kan være flere grunner til at så få får apomorfin penn, inkludert at det er relativt invasivt, krever opplæring og kunnskap. Terskelen for å starte Inbrija vil være lavere.»

DMP vurderer at innføring av Inbrija kan føre til en økning i legemiddelutgifter sammenlignet med i et scenario hvor kun apomorfinpenn er tilgjengelig, ettersom flere pasienter sannsynligvis vil være aktuelle for behandling med Inbrija enn det antallet brukere av apomorfinpenn tilsier. Dette inkluderer pasienter som i dag ikke er optimalt behandlet med oppløselige levodopa tabletter, men som heller ikke har startet behandling med apomorfinpenn. I tillegg er det, ifølge fagekspertene, sannsynlig at behandlingsvarigheten med Inbrija vil være lengre sammenlignet med apomorfin, noe som vil medføre økte behandlingskostnader. En lengre behandlingsperiode med Inbrija vil derimot utsette behovet for mer invasive og kostbare behandlingsalternativer, som medikamentelle pumper og dyp hjernestimulering.

DMP har laget et eget estimat for budsjettkonsekvenser ved å se på antall pasienter som har fått behandling med Britaject og Dacepton på individuell stønad de siste tre årene (2022-2024).

Tabell 8. Forventede budsjettkonsekvenser av innføring av Inbrija med apomorfinpenn som komparator (NOK, maksimal AUP inkludert mva.).

	2026	**2027**	**2028**	**2029**	**2030**
Inbrija blir innført	3 459 012	4 367 386	4 673 869	4 980 352	5 286 835
Inbrija blir ikke innført	1 458 137	1 174 084	890 031	719 600	605 979
Budsjettkonsekvenser	**2 000 875**	**3 193 302**	**3 783 837**	**4 260 752**	**4 680 856**

I analysen legger DMP til grunn at bruken av apomorfinpenn vil følge samme mønster som de siste tre årene, og at Inbrija gradvis vil erstatte apomorfinpenn. Det er også lagt til grunn en økning i pasientgrunnlaget ved innføring av Inbrija. DMP vurderer at dette samsvarer med innspill fra fagekspertene om at behovet for redningsmedisin er større enn det antallet brukere av apomorfinpenn tilsier og at terskelen for å starte med Inbrija sannsynligvis vil være lavere. DMP understreker at budsjettberegningene er usikre og forenklede.

Anbefaling til Bestillerforum

DMP har utført en metodevurdering for folketrygden (blåresept), som er gjengitt i dette notatet. DMP mener opplysningene i notatet, sammen med et prisnotat, kan være tilstrekkelig som beslutningsstøtte i denne saken.

Direktoratet for medisinske produkter, 06.01.2026

Ida Kommandantvold
Fung. Enhetsleder

Referanser

1. Helsenorge. Parkinsons sykdom Sist oppdatert 7. desember 2023 [Available from: https://www.helsenorge.no/sykdom/skader-og-sykdommer-i-hjernen/parkinsonssykdom/.
2. Helsebiblioteket. Parkinsons sykdom - Veiledende retningslinjer for diagnostisering og behandling av Parkinsons sykdom Sist oppdatert 27 oktober 2012 [Available from: https://www.helsebiblioteket.no/innhold/lenker/retningslinjer-og-veiledere/nevrologi/parkinsons-sykdom-veiledende-retningslinjer-for-diagnostisering-og-behandling-av-parkinsons-sykdom.
3. Espen Dietrichs GA, Espen Benjaminsen, Krisztina Kunszt Johansen, Ole-Bjørn Tysnes. Behandling av motoriske symptomer ved Parkinsons sykdom 2023 [Available from: https://tidsskriftet.no/2023/05/klinisk-oversikt/behandling-av-motoriske-symptomer-ved-parkinsons-sykdom.
4. Helsedirektoratet. Apomorfin Siste faglige endring: 20.10.2025 [Available from: https://www.helsedirektoratet.no/rundskriv/kapittel-5-stonad-ved-helsetjenester/vedlegg-1-til--5-14-legemiddellisten/virkestoffer/apomorfin.
5. EMA. Preparatomtale Inbrija 2025 [Available from: https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/inbrija-epar-product-information_no.pdf.
6. LeWitt PA, Hauser RA, Pahwa R, Isaacson SH, Fernandez HH, Lew M, et al. Safety and efficacy of CVT-301 (levodopa inhalation powder) on motor function during off periods in patients with Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. The Lancet Neurology. 2019;18(2):145-54.
7. EMA. EPAR Inbrija 2019 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/inbrija-epar-public-assessmente-report_en.pdf.

Direktoratet for medisinske produkter

NYE METODER

Saksnummer: 017-26

NOTAT TIL BESTILLERFORUM

Til:	Bestillerforum
Fra:	Direktoratet for medisinske produkter (DMP)
Dato:	07.01.2026

Hva saken omhandler i korte trekk
Notatet omhandler bestilling ID2025_033: *Iptakopan (Fabhalta) til behandling av komplement 3-glomerulopati (C3G).*

DMPs preliminære vurdering av innsendt dokumentasjon fra Novartis tilsier at forventet IKER er svært høy og at sannsynligheten for at prioriteringskriteriene kan oppfylles er lav gitt det prisnivået Novartis har satt for iptakopan. DMP ber Bestillerforum om å ta stilling til hvorvidt DMP skal bruke ressurser på å utrede saken videre, eller om det skal tas en beslutning basert på informasjonen i dette notatet.

Bakgrunn for saken
Bestillerforum ga 25.08.25 DMP i oppdrag om å gjennomføre en metodevurdering med en helseøkonomisk analyse. DMP mottok dokumentasjon fra Novartis den 31.10.2025.

Bestilling	ID2025_033: En metodevurdering, med en helseøkonomisk analyse (kostnad-nytte analyse), basert på innsendt dokumentasjon fra leverandør, gjennomføres av Direktoratet for medisinske produkter. Et tilhørende prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF.
Handelsnavn	Fabhalta
Virkestoff	Iptakopan
ATC-nr	L04AJ08
MT-innehaver	Novartis
Aktuell indikasjon	Til behandling av voksne pasienter med komplement 3-glomerulopati (C3G) i kombinasjon med en renin-angiotensinsystem (RAS)-hemmer, eller hos pasienter som er intolerante for RAS-hemmer, eller hvor en RAS-hemmer er kontraindisert.
MT legemiddel	17.05.2024 for paroksysmal nattlig hemoglobinuri (PNH)
MT aktuell indikasjon	31.03.2025
Øvrige indikasjoner og status i Nye metoder	Som monoterapi til behandling av voksne pasienter med paroksysmal nattlig hemoglobinuri (PNH) som har hemolytisk anemi. Det er ikke anmodet om vurdering av iptakopan ved PNH i Nye metoder.
Virkningsmekanisme	Iptakopan er en komplementhemmer. Hos pasienter med komplement 3-glomerulopati er komplementsystemet (en del av kroppens immunforsvar) overaktivt. Komplement 3-glomerulopati gir avleiring av proteinet C3 i nyrenes glomeruli, noe som utløser inflammasjon, glomerulær skade og nyrefibrose. Iptakopan gir redusert spalting av C3 og redusert avleiring av C3 i nyrene.
Dosering og administrasjonsmåte	Kapsel á 200 mg oralt 2 ganger daglig. Langvarig behandling.

Komplement 3-glomerulopati (C3G)

Om sykdommen
C3G er en sjelden kronisk nyresykdom med gradvis økende nyresvikt og symptomer som proteinuri, hematuri og hypertensjon. Sykdommen skyldes overaktivering av komplementsystemet. Dette fører til at C3-protein aktiveres ukontrollert og avleires i nyrenes glomeruli (filtreringsenhetene). Årsaken er genetiske eller ervervede defekter i komplementregulerende proteiner eller autoantistoffer.

Behandling i norsk klinisk praksis
Dagens standardbehandling består hovedsakelig av støttebehandling med RAS-hemmere og SGLT2-hemmere, samt immunsuppresjon (glukokortikoider, mykofenolatmofetil), avhengig av alvorlighetsgrad. Alvorlighetsgrad vurderes ut fra grad av proteinuri og hematuri, nyrefunksjon og, ved behov, nyrebiopsi. Mange må etter hvert ha dialyse eller transplantasjon. Ettersom dagens behandling ikke er rettet mot den underliggende sykdomsmekanismen, kan transplanterte pasienter få tilbakefall av sykdom og over tid trenge ny transplantasjon.

Pasientgrunnlag i Norge
Antall tilfeller i Norge er ikke kjent, men det anslås mindre enn 1-3 nye tilfeller årlig per million i Europa. En norsk kliniker Novartis har vært i kontakt med anslår en norsk prevalens på omtrent 50 C3G-pasienter. Ettersom iptakopan har MT for indikasjonene PNH og C3G, samt har pågående studier for andre indikasjoner, dekker iptakopan samlet et større antall pasienter enn kriteriet om lavt pasientantall i ordningen for særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig sykdom.

Alvorlighet
Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. C3G er en alvorlig nyresykdom som inntreffer i relativt ung alder. Gjennomsnittsalderen til pasientene i den kliniske studien av iptakopan (APPEAR-C3G) var 28 år, og 30 % av studiepasientene hadde fått C3G-diagnosen før fylte 18 år. Ifølge data fra et engelsk register (UK RaDaR) nådde 42 % av 203 registrerte C3G-pasienter endestadium nyresvikt innen 11 år.

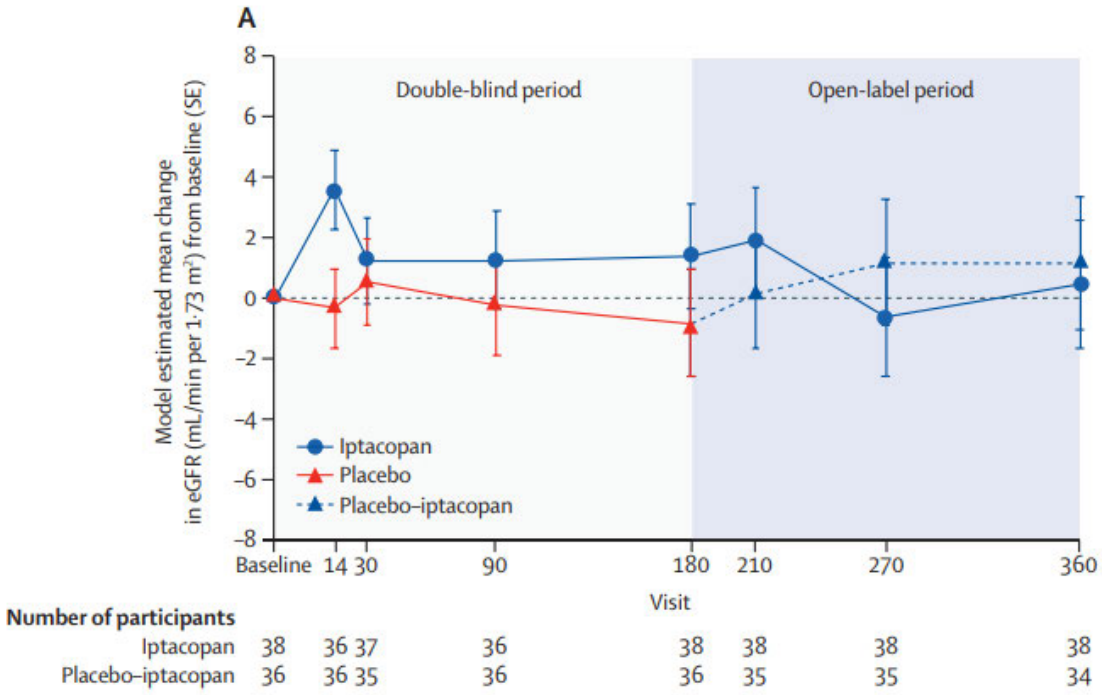
Klinisk dokumentasjon
APPEAR-C3G (NCT04817618) er en internasjonal, multisenter, randomisert, dobbeltblindet, parallellgruppe, placebokontrollert fase 3-studie for å evaluere effekt og sikkerhet av iptakopan hos pasienter med C3G-glomerulopati. Iptakopan er sammenlignet direkte med relevant komparator (dagens standardbehandling) i APPEAR-C3G-studien.

Pasienter ble randomisert (1:1) til å få enten iptakopan 200 mg oralt to ganger daglig (N = 38) eller placebo (N = 36) i 6 måneder, etterfulgt av en 6-måneders åpen behandlingsperiode der alle pasientene fikk iptakopan 200 mg oralt to ganger daglig. Pasientene fikk i tillegg en stabil maksimalt tolerert dose av en RAS-hemmer, og 45 % av pasientene fikk samtidig immunsuppressiv behandling. Alle 74 pasientene fullførte den dobbeltblinde perioden og 73 pasienter fullførte den åpne behandlingsperioden med iptakopan.

Det primære endepunktet i APPEAR-C3G var endring i 24-timers UPCR (urin protein kreatinin ratio) fra baseline for iptakopan sammenlignet med placebo etter 6 måneders behandling. Iptakopan var bedre enn placebo, med en statistisk signifikant reduksjon på 35,1 % (95 % KI: 13,8 %, 51,1 %, p = 0,0014), -30,2 % og +7,6 % for henholdsvis iptakopan og placebo. I EPAR[1] for iptakopan har EMA vurdert at effekten vist på proteinuri er moderat, men klinisk relevant.

[1] EPAR – Assessment report: Fabhalta, INN-iptacopan

Ettersom det primære endepunktet (proteinuri) er et surrogatendepunkt med usikker korrelasjon til harde endepunkter, har Novartis valgt å bruke sekundærendepunktet eGFR i den helseøkonomiske analysen. DMP støtter dette. Behandling med iptakopan i 6 måneder resulterte i en numerisk forbedring på 2,2 ml/min/1,73 m^2 (95 % KI: -2,7, 7,1, p = 0,3241) i eGFR fra baseline sammenlignet med placebo (1,3 og -0,9 ml/min/1,73 m^2 for henholdsvis iptakopan og placebo). Forskjellen i eGFR var ikke statistisk signifikant. En klinisk meningsfull endring i eGFR kan imidlertid ikke forventes i løpet av en periode på 6 måneder. Figuren under viser gjennomsnittlig endring i eGFR over tid for iptakopan- og placebo-armen i den dobbeltblindede perioden (6 månder), samt for pasienter i placeboarmen som gikk over til iptakopanbehandling i den åpne studieperioden (måned 6 til 12).



Ressursbruk

Iptakopan er markedsført i Norge. Legemiddelkostnaden for en måneds behandling (28-dager) med iptakopan per pasient er om lag NOK 368 000, basert på maks AUP inkl. mva. Dette tilsvarer en årskostnad på omtrent NOK 4,4 millioner (maks AUP inkl. mva.). Iptakopan skal gis som tilleggsbehandling til RAS-hemmer og evt. immunsuppressiv behandling, eller som monoterapi hos pasienter som er intolerante/har kontraindikasjon for RAS-hemmere. Behandlingen er langvarig. Modellerte besparelser i Novartis sin grunnanalyse er utsatt tid til dialyse og/eller nyretransplantasjon.

DMP har gjort initielle endringer i Novartis sin innleverte helseøkonomiske analyse. Endringene i de utvalgte parameterne reflekterer ikke en fullstendig gjennomgang eller vurdering av alle parametere og forutsetninger som inngår i innsendt dokumentasjonen. Noen av endringene følger direkte av kravene i DMPs retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for metodevurdering av legemidler. Tabellen beskriver kort endringen som DMP har gjort fra Novartis sin grunnanalyse, med ytterligere forklaring under. IKER per QALY er endret enkeltvis med utgangspunkt i Novartis sin grunnanalyse, samt akkumulert i den rekkefølgen tabellen følger.

	Forutsetning	Novartis sin grunnanalyse	DMPs scenarioer	IKER per QALY enkeltvis	IKER per QALY akkumulert
1	Diskonteringsrate	Analyse A: Kostnader: 4 % Effekt: 0 % Analyse B: Kostnader: 4 % Effekt: 4 %	Kostnader: 4 % Effekt: 4 %	8 863 849	**8 863 849**
2	Patentfall iptakopan	Inkludert	Ekskludert	11 766 952	**11 766 952**
3	Relativ effekt på eGFR	Kilde: RCT for intervensjon og historiske data for komparator	Kilde: RCT for både intervensjon og komparator	12 427 346	**16 136 705**
4	CKD-stadium ved behandlingsstart	Kilde: litteraturen	Kilde: den kliniske studien (APPEAR-C3G)	10 536 346	**22 830 179**
5	Helserelatert livskvalitet i CKD stadium 5, post transplantasjon og dialyse	Kilde: Metodevurderings-rapporter fra NICE for kroniske nyresykdommer	Kilde: litteraturen	22 322 637	**42 601 696**

Beskrivelse av scenarioene:

1. **Diskonteringsrate**: Novartis har levert to grunnanalyser, med ulike diskonteringsrater. I den ene grunnanalysen er kun kostnader diskontert (4 % per år), mens helsegevinster ikke er diskontert (0 % per år). Dette er ikke i tråd med DMPs retningslinjer. IKER per QALY i denne grunnanalysen er NOK 3 794 033. I den andre grunnanalysen har Novartis brukt en diskonteringsrate på 4 % for både kostnader og helsegevinster, i tråd med DMPs retningslinjer. IKER per QALY i denne grunnanalysen er NOK 8 863 849. Det er denne grunnanalysen DMP har tatt utgangspunkt i for å gjøre scenarioanalyser.

2. **Patentfall iptakopan**: Novartis har antatt at iptakopan mister sin patentbeskyttelse etter [redacted] år, og at prisen da reduseres med [redacted] % (trinn 1), deretter til [redacted] % 18 måneder etter trinn 1, i tråd med kuttsatsene i trinnprismodellen. Ifølge DMPs retningslinjer skal enhetskostnader som hovedregel holdes uendret gjennom modellens tidshorisont. Videre er legemidler som finansieres av helseforetakene unntatt trinnprisregulering.

3. **Relativ effekt på eGFR**: Effektdata fra randomiserte, kontrollerte studier (RCT) foretrekkes ifølge DMPs retningslinjer. I grunnanalysen har Novartis imidlertid ikke modellert relativ effekt basert på den randomiserte, kontrollerte studiefasen i APPEAR-C3G. Novartis har i stedet brukt historisk eGFR slope for komparator-armen, basert på eGFR-data for alle studiepasientene fra inntil 2,5 år før behandlingsstart i APPEAR-C3G. For intervensjonsarmen har Novartis brukt eGFR slope for iptakopan i den randomiserte studiefasen i APPEAR-C3G. Novartis begrunner bruk av historisk slope for komparator-armen med at resultatene for placebo i den randomiserte studiefasen var uventet, og at utvalgsstørrelsen var lav. DMP mener at de samme betraktningene i så fall også vil gjelde intervensjonsarmen, og at modelleringen av relativ effekt i Novartis sin grunnanalyse gir

stor risiko for systematiske skjevheter. I EPAR[2] for iptakopan har EMA kommentert at eGFR-økningen som ble observert i placebo-armen i APPEAR-C3G ikke kan forklares, men at dersom dette skyldes en placeboeffekt, så ville den også bidratt til effekten i iptakopan-gruppen. EMA vurderte også at sammenligningen av eGFR slope før og under behandling i APPEAR-C3G mangler robusthet. DMP kan ikke akseptere Novartis sin metode for å modellere relativ effekt, men hvilken modellering av eGFR slope for henholdsvis intervensjon og komparator som er mest sannsynlig krever en større utredning. I scenarioanalysen har DMP modellert relativ effekt basert på eGFR-data fra den randomiserte studiefasen for både intervensjon og komparator.

4. **CKD-stadium ved behandlingsstart:** Novartis viser til innspill fra norske klinikere, og antar i sin grunnanalyse at aktuelle pasienter i norsk klinisk praksis har mer avansert nyresykdom enn studiepasientene i APPEAR-C3G. Novartis har basert fordelingen på en kilde fra litteraturen. I scenarioanalysen har DMP brukt fordelingen for pasientene i APPEAR-C3G ved baseline. Det er i denne populasjonen effektresultatene er målt (ivaretar intern validitet). Fordelingen av pasienter i CKD-stadium ved behandlingsstart i hhv Novartis sin grunnanalyse og i DMPs scenario er vist i tabellen under.

	Pasientfordeling i CKD stadium					
	1	2	3a	3b	4	5
Novartis	9,3 %	28,2 %	23,3 %	18,9 %	20,3 %	0 %
DMP	58,1 %	23,0 %	6,8 %	9,5 %	2,7 %	0 %

5. **Helserelatert livskvalitet i CKD stadium 5, post transplantasjon og dialyse:** Helserelatert livskvalitet ble målt i APPEAR-C3G med EQ-5D-5L, og i den helseøkonomiske modellen er det brukt studiedata som grunnlag for nyttevekter i CKD stadium 1-4. For helsetilstandene CKD stadium 5, post transplantasjon og dialyse mangler det studiedata. Nyttevektene Novartis har valgt for disse helsestadiene er identifisert gjennom ferdigstilte metodevurderingsrapporter fra NICE for kroniske nyresykdommer og er ikke innhentet ved et systematisk litteratursøk. Nytteverdiene Novartis har valgt fremstår lave, og er hentet fra en lite sammenlignbar populasjon (CKD-pasienter > 60 år og betydelige komorbiditeter). Dette understøttes av EQ-5D-5L-data fra APPEAR-C3G, som viser god livskvalitet i stadium 1-4 for C3G-pasientene i studien[3]. Ved et enkelt litteratursøk finner DMP andre kilder som gjennomgående rapporterer høyere nyttevekter enn i Novartis sin grunnanalyse. Eksempelvis er transplantasjon forventet å forbedre pasientens livskvalitet betydelig sammenlignet med CKD stadium 5 og dialyse, og en nyttevekt på 0,71 i post transplantasjon framstår derfor å være lav. Hvilke nyttevekter som er mest representative for aktuell populasjon i norsk klinisk praksis krever en større utredning. I scenarioanalysen har DMP brukt samme nytteverdier som Novartis i CKD-stadium 1-4, men andre nyttevekter fra litteraturen for helsetilstandene CKD stadium 5, post transplantasjon[4] og dialyse[5][6], som framstår mer troverdige.

[2] EPAR – Assessment report: Fabhalta, INN-iptacopan
[3] Helsestadier: CKD 1 – 0,922, CKD 2 – 0,959, CKD 3 – 0,943, CKD 4 – 0,883.
[4] Estimating Health-State Utility Values in Kidney Transplant Recipients and Waiting-List Patients Using the EQ-5D-5L - PMC
[5] Estimating a Minimal Important Difference for the EQ-5D-5L Utility Index in Dialysis Patients - ScienceDirect
[6] DMP har beregnet nyttevektene til følgende: CKD stage 5 – pre-RRT = 0,782, transplanterte = 0,836, dialyse = 0,668, Mean stage 5 = 0,725 (basert på gjennomsnitt av CKD stage 5 pre-RRT og dialyse (0,782 + 0,668) /2)

	Nyttevekter per helsestadium			
	CKD 5	Post transplantasjon	Hemodialyse	Peritoneal dialyse
Novartis	0,73	0,71	0,44	0,53
DMP	0,782	0,836	0,668	0,668

Status i andre land for iptakopan ved C3G

Sverige (TLV): Under vurdering. Midlertidig refusjon i påvente av endelig beslutning for pasienter som har fått iptakopan på lisens før MT (lenke tlv.se).

Danmark (Medicinrådet): Leverandør trakk anmodningen 18. desember 2025, og saksbehandlingen er avbrutt (lenke medicinraadet.dk).

Skottland (SMC): Leverandør har ikke søkt (lenke scottishmedicines.org.uk)

England (NICE/NHS): Leverandøren har trukket seg fra vurderingsprosessen (29. oktober 2025), og NICE kan ikke gi en anbefaling (lenke nice.org.uk). NICE publiserte utkast til retningslinjer (draft guidance) 4. september, med anbefaling om at iptakopan ikke bør brukes. Begrunnelsen er:

Det finnes ingen godkjente behandlinger for komplement 3-glomerulopati. Vanlig behandling har som mål å kontrollere symptomene. Iptakopan har som mål å behandle selve sykdommen. Kliniske studier tyder på at iptakopan, sammenlignet med placebo, reduserer mengden protein i urinen og bremser nedgangen i nyrefunksjon. Dette er imidlertid usikkert fordi studiene var kortvarige og inkluderte få pasienter.

Det er betydelig usikkerhet i den økonomiske modellen, blant annet når det gjelder:

- *hvilket evidensgrunnlag som bør brukes*
- *hvilke forutsetninger som er lagt til grunn*
- *om modellen fanger opp alle de potensielle fordelene ved iptakopan*

På grunn av usikkerhetene i den økonomiske modellen er det ikke mulig å fastslå det mest sannsynlige estimatet for kostnadseffektivitet for iptakopan. Videre ligger alle kostnadseffektivitetsestimatene, både fra leverandøren og fra den eksterne vurderingsgruppen, betydelig over det nivået NICE anser som en akseptabel bruk av NHS-ressurser. Derfor bør iptakopan ikke brukes.

Oppsummering

DMP vurderer at den kliniske studien for iptakopan, APPEAR-C3G, er egnet som dokumentasjonsgrunnlag for en metodevurdering med en kostnad-nytte-analyse. DMP vurderer imidlertid at det foreligger betydelig usikkerhet knyttet til innsendt dokumentasjon og sentrale forutsetninger i den helseøkonomiske analysen. Det vil kreve betydelige ressurser fra DMP, både i form av tid og utredningskapasitet, å gjennomgå dokumentasjonen og fastsette et mest sannsynlig estimat for kostnadseffektivitet.

Basert på innledende vurdering av innsendt dokumentasjon, og de foreløpige justeringene av sentrale modellforutsetninger, vurderer DMP at det er lite sannsynlig at prioriteringskriteriene vil kunne oppfylles, gitt det kostnadsnivået Novartis har satt for iptakopan. IKER er svært høy i Novartis sin grunnanalyse og på tvers av de ulike analysene DMP foreløpig har gjennomført.

DMP har vært i dialog med Novartis, og de er gjort kjent med at foreløpige vurderinger tilsier en svært høy IKER. Novartis er også informert om at DMP vil orientere Bestillerforum om status for saken.

Anbefaling

DMP ber Bestillerforum om å ta stilling til hvorvidt DMP skal utrede saken videre, eller om det skal tas en beslutning basert på informasjonen i dette notatet, med mulighet for Novartis til å anmode om revurdering dersom kostnaden for iptakopan reduseres vesentlig eller det foreligger nye kliniske data.

Direktoratet for medisinske produkter, 07.01.2026

Ida Kommandantvold
Fung. Enhetsleder

NYE METODER

v. 20.12.2024

Nye metoder: Innspill til metoder, oppdrag og beslutninger

Bruk dette skjemaet for å gi innspill til metoder i Nye metoder uansett hvor de befinner seg i prosessen. Skjemaet skal for eksempel brukes hvis du har innspill til en metode i en anmodning eller et forslag som skal behandles i Bestillerforum for nye metoder. Det skal også brukes for innspill til oppdrag som er gitt av Bestillerforum, og for innspill til beslutninger som er tatt.

Det er generelt ønskelig at innspill kommer inn så tidlig som mulig i prosessen, gjerne før metoden behandles i Bestillerforum.

Utfylt skjema sendes til Sekretariatet for Nye metoder; nyemetoder@helse-sorost.no. Merk e-posten med "innspill" og ID-nummer.

Merk: **Punkt 1-3 og 11 skal fylles ut av alle.** Øvrige punkter fylles ut avhengig av hva innspillet gjelder.

Jeg er klar over at skjemaet kan bli publisert i sin helhet på nyemetoder.no (kryss av): ☒
Har du informasjon du mener ikke kan offentliggjøres, ta kontakt med sekretariatet før innsending.

Jeg har fylt ut punkt 11 «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av): ☒

1.Hvilken metode gjelder innspillet?	
ID-nummer*:	ID2025_033
Metodens navn:	Fabhalta (iptakopan)

*ID-nummer finner du på metodesiden på nyemetoder.no og har formen ID2024_XXX.

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Navn	Thea Halvorsen
Eventuell organisasjonstilhørighet/arbeidsplass/firma	Novartis
Kontaktinformasjon - e-post og telefon	thea.halvorsen@novartis.com

3. Innspill til metode, oppdrag, eller beslutning (besvares av alle) *Skriv kort og oppsummer gjerne hovedpoenget.*
Novartis oppfordrer Bestillerforum til å videreføre bestillingen av ID2025_033 Fabhalta til behandling av voksne diagnostisert med Komplement 3 glomerulopati (C3G). Med dette innspillet ønsker vi å tydeliggjøre hvorfor Fabhalta (iptakopan) bør inngå i metodevurdering og vurderes for offentlig finansiering. C3G er en alvorlig, sjelden og progressiv nyresykdom med svært begrensede behandlingsalternativer og et betydelig udekket medisinsk behov. Fabhalta (iptakopan) har en unik virkningsmekanisme ved at den selektivt hemmer faktor B, og dermed direkte blokkerer overaktivering av den alternative komplement signalveien – den primære årsaken til C3G.

Novartis ønsker å bidra til en konstruktiv dialog for å identifisere løsninger som sikrer tilgang til behandling for pasienter med C3G. I tråd med Bestillerforums bestilling har vi levert en omfattende dokumentasjonspakke, inkludert kostnad-nytte-analyse. Vi mener det foreligger tilstrekkelig grunnlag for at DMP kan utføre en metodevurdering av iptakopan til behandling av C3G i Norge. Metodevurderingen er avgjørende for videre prisforhandlinger og for å kunne bli enige med myndighetene om en avtale som møter prioriteringskriteriene eller adresserer usikkerheten i dokumentasjonsgrunnlaget, gjennom for eksempel alternativ prisavtale. Vi oppfordrer samtidig DMP til å involvere medisinske eksperter for å validere antagelser der usikkerheten er stor.

Det norske rammeverket for metodevurdering fanger etter vår vurdering ikke tilstrekkelig opp den langsiktige verdien av iptakopan – verken for pasientene, helsetjenesten eller samfunnet. Disse begrensingene er synliggjort i innsendt dokumentasjon. I tillegg er C3G en svært sjelden sykdom, og kun et fåtall pasienter vil være aktuelle for behandling med iptakopan hvert år. Vi håper at Bestillerforum vil hensynta disse forholdene, sykdommens alvorlighetsgrad og det betydelige udekkede behovet i sin beslutning om videre saksgang

1. Alvorlig sykdom med kritisk udekket behov

C3G er en kronisk og progressiv nyresykdom som ofte rammer unge pasienter mellom 20 og 30 år. Pasientene står i dag uten effektive behandlingsalternativer, og konsekvensene er omfattende. Vi mener sykdommens alvorlighet, samt det udekkete behovet bør tillegges betydelig vekt i vurderingen av saksgang.

- Om lag halvparten av pasientene utvikler kronisk nyresvikt i løpet av 10 år, med behov for dialyse og transplantasjon.
- Sykdommen har høy risiko for tilbakefall etter transplantasjon, noe som medfører gjentatte sykluser med dialyse og retransplantasjon.
- I Novartis' grunnanalyse beregnes et absolutt prognosetap på mellom 26,3 og 23,6 tapte kvalitetsjusterte leveår for pasienter diagnostisert i alderen 18–25 år.
- Pasienter med kronisk nyresvikt har betraktelig økt risiko for kardiovaskulær sykdom og tidlig død, samt andre alvorlige komplikasjoner.
- Pasienter med kronisk nyresykdom opplever markant redusert livskvalitet, særlig knyttet til belastningen relatert til dialysebehandling.

2. Hvorfor dagens rammeverk undervurderer verdien av iptakopan

C3G er en svært sjelden sykdom, og det foreligger usikkerhet knyttet til resultatene fra den helseøkonomiske analysen. For å belyse dette har Novartis presentert kostnadseffektivitetsberegninger (IKER) basert på flere scenarioer. Vi mener samtidig at IKER som fremkommer i grunnanalysen må vurderes i lys av metodiske begrensninger i det norske rammeverket for metodevurdering. Disse begrensningene medfører en systematisk undervurdering av verdien av iptakopan til behandling av C3G, og bør hensyntas som en del av beslutningsgrunnlaget for offentlig finansiering.

- **Langsiktige helsegevinster undervurderes:** I den helseøkonomiske analysen omregnes både kostnader og kvalitetsjusterte leveår til nåverdi med en diskonteringsrate på 4 % per år de første 40 årene, og deretter 3 % for de påfølgende 35 årene. Denne praksisen slår særlig uheldig ut for behandlinger der helsegevinsten realiseres langt frem i tid. Kronisk nyresykdom utvikler seg over mange år, og de langsiktige gevinstene av iptakopan, som flere kvalitetsjusterte leveår (QALYs), blir dermed betydelig undervurdert. Scenarioanalyser viser at ved å anvende 0 % diskonteringsrate på QALYs,

halveres IKER, noe som tydelig illustrerer den store innvirkningen diskontering har på resultatet. Norge har i tillegg den høyeste diskonteringsraten i Norden, noe som gir en systematisk ulempe for behandlinger med langsiktige effekter.

- **Manglende hensyn til fremtidig prisfall:** Den helseøkonomiske analysen benytter en tidshorisont på over 70 år. For en kronisk sykdom som rammer unge pasienter, er det avgjørende å vurdere resultatene i lys av legemiddelets livssyklus. Fraværet av å inkludere patentutløp og påfølgende prisreduksjoner over en så lang tidshorisont gir urealistisk høye kostnadsestimater, til tross for at priskonkurranse gjennom generisk substitusjon er standard praksis i Norge.
- **Begrenset dokumentasjon til å belyse alle aspekter ved C3G:** På grunn av begrenset kunnskap om C3G fanger ikke analysen opp alle implikasjoner av sykdommen, herunder helsetjenestekostnader og tap av helse forbundet med økt risiko for kardiovaskulær morbiditet og mortalitet. I tillegg er det begrensninger i innhenting av livskvalitetsdata ved EQ-5D som ikke reflekterer viktige psykososiale forhold ved sykdommen, som for eksempel konsekvensene av manglende arbeidsdeltagelse eller redusert livskvalitet for pårørende.
- **Fravær av samfunnsperspektiv, spesielt for en ung pasientgruppe:** Over 80 % av pasientene som mottar hemodialyse i Norge er ikke-arbeidsføre, og mer enn 50 % av pasientene som får peritonealdialyse klarer ikke å opprettholde arbeidsdeltakelse. En rapport fra Oslo Economics, vedlagt vår dokumentasjonspakke, viser at den årlige samfunnskostnaden for hemodialyse overstiger 2 millioner kroner per pasient, inkludert direkte og indirekte kostnader. Dette anses som et konservativt estimat. Dagens rammeverk for metodevurdering utelater sentrale faktorer som produktivitetstap og omsorgsbyrde for pårørende, til tross for at disse har betydelig økonomisk og sosial innvirkning. Inkludering av et samfunnsperspektiv ville gitt et mer realistisk bilde av kostnadseffektivitetsprofilen til iptakopan.
- **Usikkerhetshåndtering:** Sjeldne sykdommer kjennetegnes ofte av kortere oppfølgingstider og små pasientutvalg i kliniske studier. I tillegg benyttes surrogatendepunkt, noe som skaper usikkerhet i helseøkonomiske analyser. Denne usikkerheten fører i mange tilfeller til lavere betalingsvillighet og begrenser tilgangen til innovativ behandling, til tross for høy alvorlighet og stort udekket behov.

Novartis oppfordrer Bestillerforum til å opprettholde bestilling:
Fabhalta (iptakopan) er den første og foreløpig eneste godkjente behandlingen for voksne pasienter med C3G og adresserer et kritisk udekket behov i en svært alvorlig og sjelden sykdom. Kliniske data viser vedvarende reduksjon i proteinuri og stabilisering av nyrefunksjon, med potensial til å forsinke eller forhindre nyresvikt og redusere behovet for dialyse og transplantasjon. Dette kan gi betydelige kliniske og samfunnsøkonomiske gevinster, langt utover det dagens metodevurderingsrammeverk fanger opp.

Vi oppfordrer DMP til å vurdere beslutningsgrunnlaget i et bredere perspektiv som reflekterer sykdommens alvorlighet, samt fanger opp den langsiktige verdien av å innføre iptakopan i Norge. En slik vurdering vil legge til rette for en konstruktiv dialog mellom myndighetene og Novartis om løsninger som sikrer tilgang til iptakopan for norske pasienter med C3G.

Mer detaljert informasjon og innspill til PICO*

*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.

4. Kjenner du til om metoden er i bruk i Norge i dag?
Er metoden i bruk utenom kliniske studier i dag (kryss av hvis ja): ☐ Fra hvilket tidspunkt har den vært i bruk: Ikke relevant Hvor er eventuelt metoden i bruk: Ikke relevant

5. Hvilken pasientgruppe i den norske spesialisthelsetjenesten er metoden aktuell for? (PICO)
Beskriv kortfattet: Voksne pasienter med Komplement 3 glomerulopati (C3G).

6. Er du kjent med behandlingsalternativer til denne metoden og hvordan disse fungerer for pasientgruppen i dag? (PICO)
Beskriv kortfattet: Det finnes ingen godkjente behandlinger i dag, noe som understreker det betydelige udekkede medisinske behovet. Hovedmålet med dagens standardbehandling er å håndtere symptomer og bremse sykdomsprogresjonen, hovedsakelig gjennom blodtrykksenkende behandling og bred immunsuppresjon.

7. Har du innspill til hva som vil være viktig for pasienter som er aktuelle for behandling med metoden? (PICO)
Hva kan oppfattes som en fordel for pasienter og brukere med denne metoden sammenlignet med aktuelle alternativer? Hvilke endepunkter/resultater av behandlingen er det aktuelt å måle? Beskriv kortfattet: Stabilisering av nyrefunksjon målt i eGFR og reduksjon i proteinuri er vanlige endepunkter for evaluering av behandling for pasienter med kronisk nyresykdom. For pasientene er også forbedret livskvalitet og det å unngå belastninger knyttet til økende

nyresvikt, som fatigue, ødemer og kardiovaskulær sykdom, samt tid til dialyse av stor betydning.

8. Spesielt for medisinsk utstyr (besvares av leverandør): CE-merking
Foreligger det CE-merking for bruksområdet som beskrives i metoden? I så fall angi type og tidspunkt: Ikke relevant

9. Spesielt for legemidler (besvares av leverandør): Markedsføringstillatelse (MT)
Har legemiddelet MT for indikasjonen som omfattes av metoden? Angi i så fall tidspunkt eller ventet tidspunkt for MT: Fabhalta (iptakoan) fikk markedsføringstillatelse for indikasjonen 31.03.25

10. Andre kommentarer

11. Interesser og eventuelle interessekonflikter Beskriv dine relasjoner eller aktiviteter som kan påvirke, påvirkes av eller oppfattes av andre å ha betydning for den videre håndteringen av metoden som det gis innspill på (for eksempel: økonomiske interesser i saken, oppdrag eller andre bindinger).
Beskriv kortfattet: Undertegnede er ansatt i Novartis som er MT-innehaver for Fabhalta.

NYE METODER

Saksnummer: 018-26

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder
Dato:	09.01.2026

Oppfølging av beslutning for ID2019_006 Onasemnogene abeparvovec (Zolgensma) til behandling av spinal muskelatrofi

Hva saken omhandler i korte trekk

Saken omhandler oppfølging av beslutning for ID2019_006 Onasemnogene abeparvovec (Zolgensma) til behandling av spinal muskelatrofi. I beslutningen ble det bedt om at kriteriene skulle evalueres og revurderes om ett år. I tillegg ble det bedt om at leverandør av Zolgensma skal levere oppdatert dokumentasjon fra de pågående oppfølgingsstudiene innen to år. Avtalen som ble inngått ble underskrevet den 01.07.2022.

Beslutningspunkt 3 vedrørende evaluering av kriteriene legges frem for interregionalt fagdirektørmøte i deres møte 19. januar 2026.

Saken til Bestillerforum gjelder innlevering av oppdatert dokumentasjon fra de pågående oppfølgingsstudiene.

Saksfremstilling

Beslutningsforum for nye metoder besluttet følgende i sitt møte 25.10.2021:

1. Onasemnogene abeparvovec (Zolgensma) innføres til behandling av spinal muskelatrofi.

2. Følgende kriterier legges til grunn for oppstart av behandling med Zolgensma:
   - Spedbarn <6mnd med manifest 5q SMA type 1 med bi-allelisk mutasjon i SMN1-genet. Pasienten skal ikke ha tydelige symptomer ved fødsel (type 0) og ikke trenge ventilasjonsstøtte > 16 timer pr. døgn.
   - Spedbarn < 6 mnd. med presymptomatisk påvist bi-alllelisk mutasjon i SMN1-genet og påvist 2 eller 3 kopier av SMN2-genet
   - Barn 6-18 mnd. og med en vekt < 13.5 kg der behandling med Spinraza har gitt bivirkninger eller komplikasjoner, kan i spesielle tilfeller vurderes for overgang til Zolgensma såfremt de ikke er uttalt svake og kan puste selv
   - Pasienter <6 mnd. som har startet med Spinraza før Zolgensma var tilgjengelig, kan konverteres til Zolgensma

3. Kriteriene må oppfattes som foreløpige inntil mer dokumentasjon av effekt foreligger, og skal evalueres og revurderes om ett år.

4. Behandling med onasemnogene abeparvovec (Zolgensma) skal ikke kombineres med behandling med nusinersen (Spinraza) eller annen årsakskorrigerende behandling.

5. Behandlingen skal gjennomføres ved Oslo universitetssykehus HF (OUS) og behandlende lege skal registrere relevante behandlingsdata i kvalitetsregister for SMA slik at effekten kan følges over tid i tett samarbeid med den nasjonale SMA-faggruppen.

6. Innføringen er knyttet til en resultatbasert prisavtale, og det forutsettes at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.

7. Før metoden kan tas i bruk må de nødvendige avtalene mellom leverandør, Oslo universitetssykehus HF, Sykehusapotekene HF og Sykehusinnkjøp HF ferdigstilles. Før avtalene kan tre i kraft og metoden tas i bruk må Novartis Gene Therapies etablere en tilfredsstillende løsning for kryptering av personopplysninger som sendes ved bestilling og øvrig kommunikasjon mellom Sykehusapotekene/Oslo universitetssykehus og Novartis Gene Therapies.

8. Datagrunnlaget for onasemnogene abeparvovec er sparsomt. Der er stor usikkerhet om langtidseffekten. Leverandør av Zolgensma skal derfor levere oppdatert dokumentasjon fra de pågående oppfølgingsstudiene innen to år.

Det inngår både i beslutningens punkt 8 og i avtalen som er inngått et krav om at leverandør (Novartis Gene Therapies) innen to år skal levere oppdatert dokumentasjon fra de pågående oppfølgingsstudiene. Dette da datagrunnlaget for onasemnogene abeparvovec er sparsomt og da det er stor usikkerhet om langtidseffekten. Det er ennå ikke levert inn oppdatert dokumentasjon til Nye metoder.

Forslag til beslutning:

Bestillerforum for nye metoder ber leverandør, Novartis om å levere oppdatert dokumentasjon fra oppfølgingsstudiene til Direktoratet for medisinske produkter (DMP) innen 01.05.2026. Det oppfordres til at Novartis avtaler et formøte med DMP før dokumentasjonen sendes inn.

NYE METODER

Saksnummer: 019-26

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder
Dato:	08.01.2026

Oppdrag: ID2023_075 Kontinuerlig glukosemåling og flash glukosemåling ved behandling av diabetes type II. Metodevurdering fra Direktoratet for medisinske produkter.

Hva saken omhandler i korte trekk

- Direktoratet for medisinske produkter har (12.12.2025) gitt beskjed om at de har laget den fullstendige metodevurderingen (vedlagt) som Bestillerforum har gitt oppdrag om.
- Bestillerforum for nye metoder bes om å gjennomgå metodevurderingen fra Direktoratet for medisinske produkter (DMP) og vurdere om oppdraget til DMP kan utkvitteres, og metodevurderingen publiseres. Bestillerforum bes også ta stilling til om det eventuelt skal gis ytterligere oppdrag.

Bakgrunn for oppdraget og informasjon om gruppeunntak.

- Bestillerforum for nye metoder ga den 19.06.2023 (sak 106-23) følgende oppdrag*:

  En fullstendig metodevurdering gjennomføres ved Folkehelseinstituttet for kontinuerlig glukosemåling og flash glukosemåling ved diabetes type II. Metodevurderingen avgrenses til subgrupper i dialog med oppnevnte fageksperter og Bestillerforum for nye metoder.

- I påvente av gjennomføringen av metodevurderingen har de regionale fagdirektørene i Interregionalt fagdirektørmøte (19.06.2023) gitt gruppeunntak for tildeling av kontinuerlig glukosemåler (CGM-utstyr). Gruppeunntaket har føringer for i hvilke tilfeller pasienter med type 2 kan tildeles CGM-utstyr. Gruppeunntaket ble sist oppdatert 12.12.2023.
- Bestillerforum for nye metoder overførte i desember 2023 (sak 190-23) ansvaret for oppdraget til Direktoratet for medisinske produkter.
- Bestillerforum for nye metoder ga den 21.10.2024 (sak 158-24) følgende føringer for arbeidet:

  En fullstendig metodevurdering, som belyser effekt og sikkerhet samt helseøkonomiske og organisatoriske konsekvenser, gjennomføres ved Direktoratet for medisinske produkter (DMP) for kontinuerlig glukosemåling (CGM) og flash glukosemåling, sammenlignet med blodglukosemåling, for hele pasientpopulasjonen med diabetes type II som behandles med insulin. DMP bes om å gjøre aktuelle subgruppeanalyser for populasjonene definert som særskilt relevante for bruk av kontinuerlig glukosemåling og flash glukosemåling.
  Det gis stønad via blåreseptordningen til teststrimler og annet medisinsk forbruksmateriell til måling av blodglukose ved type 2 diabetes og en utvidelse av pasientpopulasjonen som tilbys CGM (og flash glukosemåling) vil føre til reduserte utgifter for folketrygden. Bestillerforum ber RHF-ene om å ha en dialog med Helse- og

omsorgsdepartementet om økonomiske og organisatoriske konsekvenser av en utvidelse av pasientpopulasjonen som tilbys CGM (og flash glukosemåling).

Norwegian Medical Products Agency

Health Technology Assessment

Continuous glucose monitoring in type 2 diabetes treated with insulin

ID2023_075

11/12/2025

Publisher Norwegian Medical Products Agency (Direktoratet for medisinske produkter)

Division for Health Economics and Analysis

English title Continuous glucose monitoring in type 2 diabetes treated with insulin: a Health Technology Assessment

Norwegian title Kontinuerlig vevsglukosemåling ved diabetes type 2 som behandles med insulin: en fullstendig metodevurdering

Responsible Martin Lerner, Head of Unit

Authors Ida-Kristin Ørjasæter Elvsaas, project manager

Vida Hamidi, health economics

Julia Bidonde, clinical effectiveness and safety

Fawaz Tariq Chaudhry, health economics

Gunn Eva Næss, literature search

Type of report Health technology assessment

No. of pages 129 (211 including appendices)

Commissioner The Ordering Forum in the national system for managed introduction of health technologies within the specialist health care service

Keywords (MesH) Diabetes Mellitus, Type 2, Insulin, Continuous Glucose Monitoring, Continuous Glucose Monitoring System, Blood Glucose Self-Monitoring, Self-Monitoring Blood Glucose, Technology Assessment, Economic Evaluation, Health Care Costs, Cost-Utility Analysis, Quality-Adjusted Life Years (QALY)

Citation Elvsaas IKØ, Hamidi V, Bidonde J, Chaudhry FT, Næss GE. Continuous glucose monitoring in type 2 diabetes treated with insulin: a Health Technology Assessment. [Kontinuerlig vevsglukosemåling ved diabetes type 2 som behandles med insulin: en fullstendig metodevurdering] − 2025. Oslo: Norwegian Medical Products Agency, 2025.

Table of contents

Key messages **7**

Executive summary **8**

Objectives 8

Methodology 8

Results 9

Relative effectiveness and safety 9

Health economic evaluation of prioritisation criteria 10

Organisational implications 11

Patient experiences 11

Discussion 11

Conclusion 12

Hovedbudskap (Norwegian key messages) **13**

Sammendrag (Norwegian summary) **14**

Innledning 14

Hensikt 14

Metodikk 14

Resultater 15

Relativ effekt og sikkerhet 15

Helseøkonomisk evaluering av prioriteringskriterier 16

Organisatoriske konsekvenser 17

Brukererfaringer 17

Diskusjon 17

Konklusjon 18

Preface **19**

List of abbreviations **21**

List of Tables **23**

List of Figures **24**

1. Introduction **26**

1.1 Diabetes 26

1.1.1 Diabetes diagnostic criteria 26

1.1.2 Type 2 diabetes 26

1.2 Type 2 diabetes management 27

1.3 Description of the technology 28

1.4 Why is it important to conduct this HTA? 29

1.4.1 Group exemption until the HTA is finalised 29

1.5 Objectives and research question 30

1.6 Metrics for assessing glycaemic control 30

1.7 Project plan 31

1.8 External experts 32

2. Clinical effectiveness and safety 33
2.1 Methods 33
2.1.1 Inclusion criteria 33
2.1.2 Exclusion criteria 34
2.1.3 Literature search 34
2.1.4 Selection of studies 35
2.1.5 Risk of bias assessment 35
2.1.6 Data extraction 35
2.1.7 Analyses 36
2.1.8 Assessing the certainty in the evidence 37
2.1.9 Minimal clinically important differences 38
2.2 Results 39
2.2.1 Results of the literature search and study selection 39
2.2.2 Description of the included studies 40
2.2.3 Risk of bias in the included RCTs 42
2.2.4 Risk of bias in the included non-RCTs 42
2.2.5 Clinical effectiveness and safety of the intervention 43
2.2.6 GRADE – assessment of certainty in the evidence 66
3. Health economic evaluation 68
3.1 Methods 69
3.1.1 General 69
3.1.2 Population, intervention, and model structure 69
3.1.3 Model parameters 72
3.1.4 Severity – absolute shortfall 81
3.1.5 Budget impact analysis 81
3.1.6 Healthcare personnel utilisation 83
3.2 Results 84
3.2.1 Probabilistic base-case results- insulin-treated T2D patients requiring follow-up at the hospital 84
3.2.2 Sensitivity analyses 85
3.2.3 Scenario analyses 86
3.2.4 Severity – absolute shortfall 88
3.2.5 Budget impact analysis 88
3.2.6 Healthcare personnel utilisation 95
4. Organisational aspects 98
4.1 Methodology for obtaining information 98
4.2 Organisation of diabetes care in Norway 98
4.2.1 Diabetes teams: composition and responsibilities 98
4.3 Current practice for assigning CGM to individuals with T2D 99
4.4 Potential consequences of expanding the use of CGM in insulin-treated T2D 99
4.4.1 Training of individuals with insulin-treated T2D and their relatives 101
4.4.2 Competence among healthcare personnel 102
4.4.3 Digital follow-up and secure digital solutions 103

5. Patient perspectives 104
5.1 Methodology for obtaining information 104
5.1.1 Limitations 104
5.2 Input from the Norwegian Diabetes Association 104
5.2.1 The burden of living with insulin-treated T2D 105
5.2.2 Experience with current management of T2D 105
5.2.3 Experiences and expectations of CGM devices 105
6. Discussion 107
6.1 Discussion of effectiveness and safety 107
6.1.1 Key findings from the systematic review of effectiveness and safety 107
6.1.2 Is the evidence comprehensive and applicable? 107
6.1.3 Can we trust the evidence? 108
6.1.4 Strengths and limitations 110
6.1.5 Consistency with other literature reviews and studies 111
6.2 Discussion of health economics 112
6.2.1 Strengths and limitations 113
6.2.2 Consistency with other health economic studies 114
6.3 Discussion of organisational implications 115
6.4 Discussion of patient perspectives 116
6.5 Implications of the findings for clinical practice 117
6.6 Knowledge gaps 117
7. Conclusion 118
8. References 119
Appendix 1: Search strategy 130
Appendix 2: Excluded studies 133
Appendix 3: List of included studies 142
Identified ongoing trials that have the potential to be included in future updates 148
Appendix 4: Assessment of risk of bias in included studies 149
Risk of bias in the included RCTs 149
Risk of bias in the included non-RCTs 153
Appendix 5: Meta-analyses – additional information 158
Additional analyses of HbA1c assessed in RCTs 158
Additional analyses of nocturnal hypoglycaemic events assessed in RCTs 160
Additional analyses of TIR assessed in RCTs 163
Additional analyses of TBR assessed in RCTs 164
Additional analyses of TAR assessed in RCTs 169
Additional analysis of GV 174
Additional analysis of QoL 175
Appendix 6: Grading the certainty of the evidence with GRADE 176
Appendix 7: Health economics methods 181
Appendix 8: Budget Impact 186

Appendix 9: Education Component and/or contact (visits) for CGM vs SMBG groups 188

Appendix 10: Input from the Norwegian Diabetes Association 193

Appendix 11: Progress log 211

Key messages

Type 2 diabetes (T2D) is a chronic condition in which some individuals require insulin treatment. While self-monitoring of blood glucose (SMBG) is the traditional method for monitoring glucose levels, continuous glucose monitoring (CGM) systems have been introduced as an alternative. However, the advantages of CGM use compared to SMBG in insulin-treated T2D remain uncertain.

We assessed the clinical effectiveness and safety of CGM compared to SMBG in individuals with insulin-treated T2D. Additionally, we evaluated cost-effectiveness, calculated budget impact, analysed implications for healthcare personnel requirements related to the implementation of CGM, considered organisational implications, and patient perspectives.

We included nine randomised controlled trials (RCTs) and three non-RCTs, all involving participants with poorly controlled insulin-treated T2D. Relevant outcomes are summarised below, along with our assessment of the confidence in the results. Among individuals with uncontrolled, insulin-treated T2D, compared to SMBG:

- CGM probably reduces HbA1c levels (RCTs: moderate certainty), but not sufficiently to reach the predefined threshold for a minimal clinically important difference.
- It is uncertain whether there is a difference in severe hypoglycaemia between CGM and SMBG (RCTs: very low certainty).
- CGM probably increases the time spent in the glycaemic target range (TIR) (RCTs: moderate certainty).
- CGM probably reduces hospitalisations for stroke, myocardial infarction, and heart failure for patients followed up in specialist healthcare services (non-RCT data: moderate certainty).

For the entire insulin-treated T2D population, the use of CGM may result in an increase in costs without clear extra health benefits.

For insulin-treated T2D patients requiring specialist follow-up, CGM use provides an incremental health benefit (0.34 quality-adjusted life years; QALYs) at an additional cost of NOK [redacted] resulting in an incremental cost-effectiveness ratio of NOK [redacted] per QALY. This result is based on the assumption that the clinical benefits persist with long-term and consistent use. However, a shorter time horizon leads to less cost-effectiveness results ([redacted] for a 5-year time horizon).

An insulin-treated T2D patient requiring specialist follow-up at age 67 years using SMBG would have an absolute prognosis loss of 5.38 good life years.

Over five years (2026-2030), the additional costs for the Regional Health Authorities (RHAs) associated with implementing and following up CGM within the specialist healthcare sector were estimated to range from NOK [redacted]. For a larger population of insulin-treated individuals with T2D using multiple daily injections, the total cost of implementing CGM for RHAs was estimated between NOK [redacted] in 2026 and NOK [redacted] in 2030 based on the collaboration between the specialist and primary healthcare sectors.

National implementation of CGM may require 21–32 specialist nurses full-time equivalents (FTEs) for specialist healthcare or a total of 91-128 FTEs for collaboration between the specialist and primary healthcare.

Title:
Continuous glucose monitoring in type 2 diabetes treated with insulin: a Health Technology Assessment

---

Publisher:
Norwegian Medical Products Agency conducted the HTA based on a commission from the Ordering Forum

---

When was the literature search conducted?

November 2024 and February 2025 (seach in trial registries)

Executive summary

Introduction

Type 2 diabetes (T2D) is a chronic condition characterised by persistently elevated blood glucose levels and disruptions in energy metabolism. Achieving and maintaining glycaemic control is important for managing this condition, alongside addressing other key factors, such as hypertension, dyslipidaemia, and obesity. Treatment typically involves lifestyle modifications, such as following a healthy diet and engaging in regular physical activity, often combined with oral blood glucose-lowering medications, injection of GLP-1 analogues, and, when necessary, insulin therapy.

Regular monitoring of blood glucose levels is recommended in insulin-treated T2D. The conventional method for measuring blood glucose levels is self-monitoring of blood glucose (SMBG) using a blood glucose meter. However, continuous glucose monitoring (CGM) systems has demonstrated favourable results in managing type 1 diabetes (T1D) when also considering the resource utilisation. It remains uncertain whether comparable benefits of CGM over SMBG can be achieved in individuals with insulin-treated T2D.

Objectives

The aims of this health technology assessment (HTA) were to:

- evaluate the clinical effectiveness and safety of CGM compared to SMBG in individuals with insulin-treated T2D
- assess the health economic consequences, including both a cost-utility analysis and a budget impact analysis for specialist healthcare and the overall healthcare system, as well as relevant subpopulations
- analyse the implications for healthcare personnel requirements associated with the implementation of CGM
- describe the organisational implications of introducing CGM in the Norwegian healthcare system
- summarise patient experiences with CGM

Methodology

We conducted a systematic search of medical databases and trial registries to identify relevant randomised controlled trials (RCTs) and non-RCTs. Our inclusion criteria focused on adults aged 18 years or older with insulin-treated T2D, comparing the use of CGM with SMBG. The outcomes assessed included measures of clinical effectiveness and safety. We evaluated the risk of bias for RCTs and non-RCTs on the outcome level. When feasible, we synthesised data through meta-analyses. We assessed the certainty of the evidence using the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) framework. We applied the minimal clinically important difference (MCID) thresholds of 5.5 mmol/mol for HbA1c and 5% for TIR, as suggested by the National Institute for Health and Care Excellence. The expert group identified subgroups of interest, including individuals with insulin-treated T2D who experience recurrent or severe hypoglycaemia, have intellectual disabilities, are planning pregnancy, are currently pregnant, or are in the postpartum period.

We did not identify data for diabetes-related late complications for the entire insulin-treated T2D individuals. Therefore, the outcomes were insufficient to perform a model-based analysis for this population. Consequently, the relationship between health benefits and resource use related to the introduction of CGM for the entire population of insulin-treated T2D was assessed based on the results of the systematic review, using HbA1c as a surrogate endpoint.

To assess the cost-effectiveness of CGM compared to SMBG in individuals with insulin-treated T2D who need clinical follow-up at the specialist healthcare, a decision-analytic model was developed. The analysis was conducted as a cost–utility analysis from an extended healthcare perspective within the

Norwegian context, applying a lifetime time horizon. Efficacy estimates were derived from a recently published Swedish registry study that directly compared the effects of CGM versus SMBG on both acute and late diabetes-related complications. Transition probabilities and quality-of-life data were obtained from published sources. The costs of CGM were based on the latest procurement price provided by the Norwegian Hospital Procurement Trust, while other costs were derived from official Norwegian unit prices. To address parameter uncertainty, sensitivity and scenario analyses were performed.

Disease severity was assessed using the absolute shortfall approach, which estimates the expected loss of healthy life years (quality-adjusted life years; QALYs) due to illness compared with the general population. Further, we conducted a budget impact analysis to estimate the additional costs associated with implementing CGM compared to SMBG over a five-year period. The analysis included relevant costs related to glucose monitoring methods and additional healthcare personnel requirements for initiation, training, and device follow-up. Two organisational models were assessed, using different assumptions about the number of eligible patients and collaboration between the specialist and primary healthcare sectors. The budget impact was estimated for both the overall insulin-treated T2D individuals and predefined subpopulations.

The impact of implementing CGM on healthcare personnel demand was assessed by estimating incremental labour requirements, expressed in full-time equivalents (FTEs). Estimates were based on data on FTE utilisation per patient for both the new and current interventions and the number of eligible patients. The impact of implementing CGM on healthcare personnel demand was estimated for both organisational models: Model 1, with all activities conducted within specialist healthcare, and Model 2, involving collaboration between specialist and primary healthcare sectors.

We described the organisational implications based on input from the expert group, relevant guidelines and literature, as well as current practices for CGM allocation in Norway. The Norwegian Diabetes Association provided input regarding patient experiences.

Results

Relative effectiveness and safety

We included 12 unique studies reported in 13 publications: nine RCTs and three non-RCTs. The studies were published between 2016 and 2024 and included a total of 1,119 participants in the RCTs and 166,884 in the non-RCTs. Participants' average age at baseline was approximately 61 years, while the average duration of T2D at baseline was approximately 16 years. The mean baseline HbA1c level was approximately 70 mmol/mol (8.6%), indicating suboptimal or poorly controlled diabetes. All studies received industry funding.

For individuals with poorly controlled, insulin-treated T2D, the main outcomes are:

HbA1c
CGM probably reduces HbA1c compared to SMBG in individuals with poorly controlled blood glucose (RCTs: mean difference (MD): -2.19 mmol/mol; 95% confidence interval (CI): -3.92 to -0.47; moderate certainty), but not sufficiently to meet the predefined MCID threshold of 5.5 mmol/mol.

Severe Hypoglycaemia
It is uncertain whether there is difference in severe hypoglycaemia between CGM and SMBG because the results are based on very low certainty evidence (RCTs: risk ratio: 2.53; 95% CI: 0.53 to 12.10; very low certainty).

Time in range
CGM probably increases time in range (TIR) compared to SMBG (RCTs: MD: 5.5%; 95% CI: 1.68 to 9.32; moderate certainty). While the mean TIR increase surpasses the MCID threshold of 5%, the confidence interval includes values below this threshold, indicating some uncertainty about whether the increase consistently meets the predefined MCID.

Time below range
It is uncertain whether CGM reduces time below range (TBR) compared to SMBG because the results are based on very low certainty evidence (RCTs: TBR <3.9 mmol/L threshold: MD: -0.86%; 95% CI: -1.40 to -0.33; very low certainty, and TBR ≤3.0 mmol/L threshold (MD: -0.34%; 95% CI: -0.69 to 0.02; very low certainty).

Time above range
There is probably no difference in time above range (TAR) at the >10.0 mmol/L threshold between CGM and SMBG (RCTs: MD: -2.36%; 95% CI: -5.55 to 0.83, moderate certainty) but CGM may reduce TAR at the >13.0 mmol/L threshold (RCTs: MD: -4.07%; 95% CI: -7.67 to -0.47; low certainty).

Quality of Life
There may be no difference in quality of life between CGM and SMBG (RCTs: standardised mean difference: 0.1; 95% CI: -0.24 to 0.45; low certainty).

Diabetes-related late vascular complications
It is uncertain whether there is a difference in diabetes-related late vascular complications between CGM and SMBG because the results are based on very low certainty evidence (RCTs: overall very low certainty).

Evidence from one non-RCT suggests that CGM probably reduces diabetes-related late vascular complications compared to SMBG in individuals receiving follow-up care in the specialist healthcare services (non-RCT: overall moderate certainty).

Safety related to the CGM device
CGM demonstrated a favourable safety profile in RCTs, with mild to moderate skin reactions as the most reported adverse events in RCTs.

Subgroup assessment

None of the included studies specifically investigated the effectiveness of CGM compared to SMBG in the predefined subgroups.

Health economic evaluation of prioritisation criteria

Using HbA1c as a surrogate outcome, no clinically meaningful difference was observed between CGM and SMBG for individuals with uncontrolled insulin-treated T2D. Considering the higher cost of CGM compared to SMBG, the introduction of CGM may result in higher costs without clear additional health benefits for the entire insulin-treated T2D population.

The health economic analysis indicated that CGM provides extra health benefits compared with SMBG, with an incremental gain of 0.34 QALYs and additional costs of approximately NOK [redacted], resulting in an incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of about NOK [redacted] per QALY gained for insulin-treated T2D patients requiring specialist follow-up at the hospital. The cost-effectiveness of CGM is strongly dependent on user adherence and sustained impact on reducing diabetes-related complications. The cost-effectiveness results were therefore most sensitive to shorter time perspectives, resulting in an ICER of approximately [redacted] per QALY (a 5-year time horizon). Sensitivity analyses confirmed that results were also sensitive to assumptions about device costs, the cost of managing late complications, such as end-stage renal disease, and mortality risk associated with advanced complications.

An insulin-treated T2D patient requiring specialist follow-up at age 67 years using the current glucose measuring method (SMBG) would have an absolute prognosis loss of 5.38 good life years (QALY).

The budget impact analysis estimated additional costs of NOK [redacted] over five years for individuals requiring specialist follow-up within the specialist healthcare. For predefined subpopulations, we have estimated the total costs to be around NOK [redacted] in 2026 and NOK [redacted] in 2030. These estimates would have a limited financial impact on the Regional Health Authorities (RHAs), as a subset of insulin-treated T2D patients already use CGM under the current group exemption scheme. However, expanding access to a larger population of insulin-treated T2D

individuals using multiple daily injections, through collaboration between the specialist and primary healthcare sectors, would increase the total costs of implementing CGM for the RHAs between NOK [redacted] in 2026 and NOK [redacted] in 2030.

Implementation of CGM for insulin-treated T2D individuals may require 21–32 FTE specialist nurses within the specialist healthcare sector, or a total of 91–128 FTEs under a collaborative model between specialist and primary healthcare sectors for a larger population of insulin-treated T2D individuals using multiple daily injections.

Organisational implications

In Norway, CGM is allocated by diabetes teams within specialist healthcare services to eligible candidates with both T1D and T2D, under the current group exemption for T2D. The expert group emphasised that the allocation of CGM for individuals with insulin-treated T2D should remain the responsibility of the specialist healthcare sector, as is currently the case. Successful implementation will require effective patient training and ongoing follow-up. Additionally, it will be important to establish clear criteria to identify the most suitable candidates for CGM use.

Patient experiences

The Norwegian Diabetes Association emphasised that insulin-treated T2D impacts individuals' quality of life physically, mentally, socially, and economically. According to the Association, CGM can help individuals by improving disease management, reducing stress, and enhancing safety. As such, the Norwegian Diabetes Association advocates for expanded access to CGM for individuals with insulin-treated T2D who are undergoing multiple daily injection therapy with insulin or using 1–2 doses of long-acting insulin and experiencing recurrent hypoglycaemia that cannot be resolved through adjustments to their treatment. They added that CGM should also be used as an educational tool for certain individuals with T2D. Furthermore, they stressed the importance of tailoring solutions to meet the needs of vulnerable groups, including older adults, individuals with low health literacy, and immigrants.

Discussion

This HTA provided the first Norwegian health economic evaluation of using CGM for insulin-treated T2D, directly incorporating diabetes-related late complications rather than relying solely on HbA1c.

The results of the health economic analysis are sensitive to key assumptions regarding long-term adherence, persistence of glycaemic benefit, and the time horizon used to capture clinical effects. Shorter follow-up periods substantially reduce the estimated health benefits and increase the cost per QALY, highlighting the importance of sustained use for achieving cost-effectiveness. Uncertainty remains around several model parameters, including the long-term risk of complications, mortality, and quality-of-life effects in insulin-treated patients with T2D.

The health economic model relied on data from a large Swedish registry study rather than randomised controlled trials, which may introduce residual confounding. Norwegian data on complications and mortality risks were not available, requiring the use of evidence from comparable European sources. These limitations, along with assumptions related to workforce capacity and future treatment pathways, should be considered when interpreting the results and their implications for implementation within the Norwegian healthcare system.

Specialist nurse full-time equivalents for the introduction of CGM were estimated at the national level, but data on hospital-level requirements were not accessible and depend on both existing resource capacity and how each hospital organises its workforce.

Continued data collection from Norwegian registries and real-world practice will be essential to refine estimates of clinical benefit, resource use, and workforce needs in future evaluations.

Conclusion

According to RCT data, CGM may offer certain advantages over SMBG for adults with poorly controlled, insulin-treated T2D, particularly in improving TIR. However, evidence for most other outcomes was uncertain or showed little to no relevant difference between CGM and SMBG. Non-RCT data suggest that CGM use may provide potential vascular benefits for individuals with uncontrolled, insulin-treated T2D who are managed in specialist healthcare services, compared to SMBG, after adjustment for relevant confounding factors. No evidence was identified related to the predefined subgroups.

CGM may provide additional health benefits at an increased cost for selected insulin-treated T2D individuals, with long-term gains likely outweighing costs for those requiring specialist follow-up. The cost-effectiveness of CGM depends on long-term adherence and sustained clinical benefit.

Introducing CGM for insulin-treated individuals with T2D will increase resource requirements and demand for healthcare personnel, particularly specialist nurses. The budgetary impact for the Regional Health Authorities will therefore depend on how CGM follow-up is organised and the extent of patient uptake. When limited to the currently prioritised individual groups, implementation is expected to formalise existing practice rather than impose substantial new financial or organisational burdens on the healthcare system.

Hovedbudskap (Norwegian key messages)

Diabetes type 2 (T2D) er en kronisk sykdom der noen personer har behov for insulinbehandling. Selv om egenmåling av blodglukose (SMBG) er den tradisjonelle metoden for å overvåke blodglukosenivået, har kontinuerlige vevsglukosemålingssystemer blitt introdusert som et alternativ. Fordelene med kontinuerlig vevsglukosemåling sammenlignet med SMBG hos personer med insulinbehandlet T2D er imidlertid usikre.

Vi vurderte klinisk effekt og sikkerhet av kontinuerlige glukosemålere sammenlignet med SMBG. I tillegg evaluerte vi kostnadseffektivitet, beregnet budsjettpåvirkning, analyserte implikasjoner for helsepersonellbehov knyttet til innføring av kontinuerlige glukosemålere, vurderte organisatoriske konsekvenser og brukerperspektiver.

Vi inkluderte ni randomiserte forsøk (RCT-er) og tre ikke-RCT-er, alle med deltakere som hadde dårlig regulert glukose ved insulinbehandlet T2D. Relevante resultater er presentert under sammen med vår vurdering av tiltro til resultatene.

Resultatene for personer med dårlig regulert, insulinbehandlet T2D var:

- Bruk av kontinuerlige vevsglukosemålere kan muligens redusere HbA1c-nivåer sammenlignet med SMBG (RCT data: moderat tillit), men ikke tilstrekkelig til å nå den forhåndsdefinerte terskelen for en minimalt klinisk viktig forskjell.
- Det er usikkert om det er forskjell i alvorlig hypoglykemi mellom kontinuerlige vevsglukosemålere og SMBG (RCT data: svært lav tillit).
- Bruk av kontinuerlige vevsglukosemålere kan trolig øke tid i glukosemålområdet sammenlignet med SMBG (RCT data: moderat tillit).
- Bruk av kontinuerlige vevsglukosemålere kan trolig redusere sykehusinnleggelser for hjerneslag, hjerteinfarkt og hjertesvikt sammenlignet med SMBG hos personer som følges opp i spesialisthelsetjenesten (moderat tillit basert på data fra en registerstudie).

For alle insulinbehandlede T2D-pasienter fører muligens bruken av kontinuerlige vevsglukosemålere til økte kostnader uten tydelige tilleggseffekter på helse

For personer med T2D som behandles med insulin og følges opp i spesialisthelsetjenesten gir kontinuerlige vevsglukosemålere en inkrementell helseeffekt på 0,34 kvalitetsjusterte leveår (QALYs) til en merkostnad på [redacted] kroner, noe som resulterer i en kostnad på om lag [redacted] kroner per vunnet QALY. Resultatet er basert på forutsetningen om at de kliniske fordelene opprettholdes ved langvarig og konsekvent bruk. På kortere sikt blir imidlertid kostnadseffektiviteten redusert ([redacted] for en tidshorisont på 5 år).

En 67 år gammel insulinbehandlet T2D-pasient som trenger oppfølging fra spesialist og benytter SMBG har et absolutt prognosetap på 5,38 gode leveår.

Over en femårsperiode (2026-2030) er de anslåtte kostnadene for de regionale helseforetakene (RHF-ene) knyttet til implementering og oppfølging av kontinuerlige vevsglukosemålere i spesialisthelsetjenesten beregnet til mellom [redacted] kroner. For en større populasjon av personer med T2D som behandles med flere daglige insulininjeksjoner er kostnadene for RHF-ene beregnet til mellom [redacted] kroner i 2026 og [redacted] kroner i 2030, basert på en samarbeidsmodell mellom spesialist- og primærhelsetjenesten.

Nasjonal implementering av kontinuerlige vevsglukosemålere kan kreve mellom 21 og 32 spesialsykepleierårsverk i spesialisthelsetjenesten, eller totalt mellom 91 og 128 årsverk ved en samarbeidsmodell mellom spesialist- og primærhelsetjenesten.

Tittel:
Kontinuerlig vevsglukosemåling ved diabetes type 2 som behandles med insulin: en fullstendig metodevurdering

---

Hvem står bak denne publikasjonen?
Direktoratet for medisinske produkter, på oppdrag fra Bestillerforum for nye metoder

---

Når ble litteratursøket utført?
November 2024 og februar 2025 (studieregistersøk)

Sammendrag (Norwegian summary)

Innledning

Diabetes type 2 (T2D) er en kronisk sykdom som kjennetegnes av vedvarende høye blodglukosenivåer og forstyrrelser i energimetabolismen. Å oppnå og opprettholde best mulig glykemisk kontroll er viktig for god sykdomshåndtering. Like viktig er det å behandle andre følgetilstander, som hypertensjon, dyslipidemi og fedme. T2D-behandlingen innebærer hovedsakelig livsstilsendringer, som å følge et sunt kosthold og delta i regelmessig fysisk aktivitet, ofte i kombinasjon med orale blodglukosesenkende medikamenter, injeksjon av GLP-1 analoger og, ved behov, insulinbehandling.

Regelmessig måling av blodglukosenivåer anbefales for personer med insulinbehandlet T2D. Den tradisjonelle metoden for å måle blodglukose er egenmåling av blodglukose (SMBG) ved hjelp av et blodglukoseapparat. Kontinuerlige vevsglukosemålingssystemer har vist gode resultater i sykdomshåndtering blant personer med diabetes type 1 (T1D) når det også tas hensyn til ressursbruk. Det er usikkert om sammenlignbare fordeler ved bruk av kontinuerlige vevsglukosemålere sammenlignet med SMBG kan oppnås hos personer med insulinbehandlet T2D.

Hensikt

Målet med denne metodevurderingen var å:

- vurdere klinisk effekt og sikkerhet av kontinuerlige vevsglukosemålere sammenlignet med SMBG hos personer med insulinbehandlet T2D
- vurdere de helseøkonomiske konsekvensene, inkludert både en kostnadseffektivitetsanalyse og en budsjettkonsekvensanalyse for spesialisthelsetjenesten og den samlede helsetjenesten og relevante subpopulasjoner, samt implikasjoner for behovet for helsepersonell ved implementering av kontinuerlige vevsglukosemålere
- vurdere organisatoriske konsekvenser ved å introdusere kontinuerlige vevsglukosemålere i til personer med insulinbehandlet T2D
- oppsummere brukernes erfaringer med kontinuerlige vevsglukosemålere

Metodikk

Vi gjennomførte systematiske søk i medisinske databaser og studieregisterdatabaser for å identifisere relevante randomiserte kontrollerte forsøk (RCT-er) og ikke-RCT-er. Inklusjonskriteriene inkluderte voksne i alderen 18 år eller eldre med insulinbehandlet T2D, der bruk av kontinuerlige vevsglukosemålere ble sammenlignet med SMBG. Utfallsmålene var klinisk effekt og sikkerhet. Vi vurderte risiko for skjevhet i studiene på utfallsnivå. Data ble sammenstilt i metaanalyser der dette var hensiktsmessig. Vi vurderte tiltro til resultatene ved hjelp av GRADE-rammeverket (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). Vi benyttet 5,5 mmol/mol for HbA1c og 5 % for tid i glukoseområdet (TIR) som terskelverdier for minimal klinisk viktig forskjell som foreslått av the National Institute for Health and Care Excellence. Ekspertgruppen forhåndsdefinerte undergrupper som kan ha spesiell nytte av kontinuerlige vevsglukosemålere. Disse inkluderer personer med insulinbehandlet T2D som opplever tilbakevendende eller alvorlig hypoglykemi, har utviklingshemming, planlegger graviditet, er gravide eller er i postpartumperioden.

Vi identifiserte ikke data knyttet til diabetes-relaterte senkomplikasjoner for hele populasjonen av insulinbehandlede T2D. Derfor var resultatene ikke tilstrekkelige til å gjennomføre en modellbasert analyse for denne populasjonen. Forholdet mellom nytte og ressursbruk ved eventuelt innføring av CGM for hele populasjonen av insulinbehandlede T2D-pasienter ble dermed vurdert basert på resultatene fra den systematiske oversikten, med HbA1c som et surrogatendepunkt.

For å vurdere kostnadseffektiviteten av kontinuerlige vevsglukosemålere sammenlignet med SMBG hos pasienter med T2D som behandles med insulin og krever oppfølging i spesialisthelsetjenesten, ble det utviklet en beslutningsanalytisk modell. Analysen ble gjennomført som en kostnads–nytte-analyse fra et utvidet helsetjenesteperspektiv i norsk kontekst, med et livstidsperspektiv. Effektdata ble

hentet fra en nylig publisert svensk registerstudie som direkte sammenlignet effekten av ulike glukosemålingsmetoder på både akutte og sene diabetesrelaterte komplikasjoner. Overgangssannsynligheter og livskvalitetsdata ble basert på publiserte kilder. Kostnader for kontinuerlige vevsglukosemålere ble basert på siste innkjøpspris fra Sykehusinnkjøp HF, mens øvrige kostnader ble hentet fra offisielle norske enhetspriser. For å håndtere usikkerhet i parameterverdier ble det gjennomført sensitivitetsanalyser.

Sykdommens alvorlighetsgrad ble vurdert ved bruk av absolutt helsetap (absolute shortfall), som estimerer forventet tap av friske leveår (kvalitetsjusterte leveår; QALYs) sammenlignet med den generelle befolkningen. Videre ble det gjennomført en budsjettkonsekvensanalyse for å beregne de tilleggskostnadene som er forbundet med implementering av kontinuerlige vevsglukosemålere sammenlignet med dagens praksis (SMBG) over en femårsperiode. Analysen inkluderte relevante kostnader knyttet til glukosemåling samt behov for ekstra personell til opplæring, oppstart og oppfølging av utstyret. To organisatoriske modeller ble vurdert, med ulike forutsetninger om antall pasienter og ansvarsfordeling for finansiering mellom spesialist- og primærhelsetjenesten. Budsjettkonsekvensene ble estimert både for hele populasjonen av insulinbehandlede T2D-pasienter og for de predefinerte undergruppene.

Effekten av å innføre kontinuerlige vevsglukosemålere på behovet for helsepersonell ble vurdert ved å estimere økt arbeidskraftbehov uttrykt i årsverk. Estimatene var basert på data om ressursbruk per pasient for både dagens og ny intervensjon, samt antall aktuelle pasienter. Arbeidskraftbehovet ble beregnet for begge de organisatoriske modellene: Modell 1, der alle aktiviteter utføres i spesialisthelsetjenesten, og Modell 2, der oppgaver fordeles mellom spesialist- og primærhelsetjenesten.

Vurderingen av de organisatoriske konsekvensene er basert på innspill fra ekspertgruppen, relevante retningslinjer og litteratur, samt gjeldende praksis for distribusjon av kontinuerlige vevsglukosemålere i Norge. Diabetesforbundet ga innspill om brukererfaringer.

Resultater

Relativ effekt og sikkerhet

Vi inkluderte 12 studier fordelt på 13 publikasjoner, hvorav ni RCT-er og tre ikke-RCT-er. Studiene var publisert mellom 2016 og 2024 og inkluderte totalt 1119 deltakere i RCT-ene og 166 884 i ikke-RCT-ene. Gjennomsnittsalderen på deltakerne ved studiestart var ca. 61 år, mens gjennomsnittlig varighet av T2D-diagnosen ved oppstart av studien var ca. 16 år. Gjennomsnittlig HbA1c-nivå ved studiestart var ca. 70 mmol/mol (8.6%), noe som indikerer en dårlig regulert diabetes. Alle studiene mottok finansiering fra industrien.

Hovedutfall fra RCT-er for personer med dårlig regulert, insulin-behandlet T2D:

HbA1c
Bruk av kontinuerlige vevsglukosemålere kan trolig senke HbA1c sammenlignet med SMBG hos de med dårlig regulert glukosekontroll (RCT-data: gjennomsnittlig forskjell (MD): -2,19 mmol/mol; 95% konfidensintervall (KI): -3,92 til -0,47; moderat tillit), men ikke nok til å nå den forhåndsdefinerte terskelen for minimal klinisk viktig forskjell på 5,5 mmol/mol.

Alvorlig hypoglykemi
Det er usikkert om det er forskjell i alvorlig hypoglykemiske hendelser mellom kontinuerlige vevsglukosemålere og SMBG fordi resultatene er basert på data med svært lav tillit (RCT-data: risk ratio (RR): 2,53; 95% KI: 0,53 to 12,1; svært lav tillit).

Tid i glukosemålområdet
Bruk av kontinuerlige vevsglukosemålere kan trolig øke tid i glukosemålområdet (TIR) sammenlignet med SMBG (RCT-data: MD: 5,5 %; 95% KI: 1,68 til 9,32; moderat tillit). Selv om den gjennomsnittlige økningen i TIR overstiger den forhåndsdefinerte terskelen for minimal klinisk viktig forskjell på 5 %,

inkluderer konfidensintervallet verdier under denne terskelen, noe som indikerer usikkerhet rundt hvorvidt økningen konsekvent oppfyller den predefinerte klinisk meningsfulle forskjellen.

Tid under glukosemålområdet
Det er usikkert om kontinuerlige vevsglukosemålere reduserer tid under glukosemålområdet (TBR) sammenlignet med SMBG fordi resultatene er basert på data med svært lav tillit (TBR <3.9 mmol/L terskel: RCT-data: MD: -0,86 %; 95 % KI: -1,40 til -0,33; svært lav tillit, og TBR ≤3.0 mmol/L terskel: RCT-data: MD: -0,34 %; 95 % KI: -0,69 to 0,02; svært lav tillit).

Tid over glukosemålområdet
Det er trolig ingen forskjell i tid over glukoseområdet (TAR) ved terskelen >10,0 mmol/L mellom kontinuerlige vevsglukosemålere og SMBG (RCT-data: MD: -2,36 %; 95 % KI: -5,55 til 0,83, moderat tillit), men kontinuerlige vevsglukosemålere kan muligens redusere TAR ved terskelen >13,0 mmol/L (RCT-data: MD: -4,07 %; 95 % KI: -7,67 til -0,47; lav tillit).

Livskvalitet
Det er muligens ingen forskjell i livskvalitet mellom kontinuerlige vevsglukosemålere og SMBG (RCT-data: standardisert gjennomsnittlig forskjell: 0,1; 95 % KI: -0,24 til 0,45; lav tillit).

Diabetesrelaterte vaskulære senkomplikasjoner
Det er usikkert om det er forskjell i diabetes-relaterte vaskulære senkomplikasjoner mellom kontinuerlige vevsglukosemålere og SMBG fordi resultatene er basert på data med svært lav tillit (RCT-data: generelt svært lav tillit).

Data fra en ikke-RCT antyder at bruk av kontinuerlige vevsglukosemålere trolig reduserer diabetes-relaterte vaskulære senkomplikasjoner blant personer som følges opp i spesialisthelsetjenesten (ikke-RCT-data (registerstudie): generelt moderat tillit).

Sikkerhet knyttet til utstyret
Kontinuerlige vevsglukosemålere hadde en gunstig sikkerhetsprofil, med milde til moderate hudreaksjoner som de mest rapporterte bivirkningene i RCT-ene.

Subgruppevurdering

Ingen av de inkluderte studiene undersøkte spesifikt effekten av kontinuerlige vevsglukosemålere sammenlignet med SMBG i de predefinerte undergruppene.

Helseøkonomisk evaluering av prioriteringskriterier

Når HbA1c ble brukt som surrogatutfall, ble det ikke observert noen klinisk relevant forskjell mellom kontinuerlige vevsglukosemålere og SMBG for personer med ukontrollert, insulin-behandlet T2D. Gitt at kontinuerlige vevsglukosemålere er mer kostbart enn SMBG, vil innføringen av kontinuerlige vevsglukosemålere muligens føre til høyere kostnader uten tydelige tilleggseffekter på helse for hele populasjonen av insulinbehandlede personer med T2D.

Den helseøkonomiske analysen viser at bruk av kontinuerlige vevsglukosemålere gir økt helsegevinst sammenlignet med SMBG, med en inkrementell gevinst på 0,34 QALYs og en merkostnad på om lag [redacted] kroner. Dette tilsvarer en inkrementell kostnadseffektivitetsratio (IKER) på rundt [redacted] kroner per vunnet QALY. Kostnadseffektiviteten av kontinuerlige vevsglukosemålere er sterkt avhengig av pasientenes etterlevelse og en vedvarende effekt på reduksjon av diabetesrelaterte komplikasjoner. Resultatene var derfor særlig følsomme for kortere tidshorisonter, der IKER oversteg [redacted] per QALY (en 5-års tidshorisont). Sensitivitetsanalysene viste også at resultatene var følsomme for antakelser om kostnader knyttet til utstyr, kostnader for senkomplikasjoner (som terminal nyresvikt) og dødelighet ved alvorlige komplikasjoner.

En 67 år gammel insulinbehandlet T2D-pasient som trenger oppfølging fra spesialist og benytter dagens målemetode (SMBG), har et absolutt prognosetap på 5,38 gode leveår (QALYs).

Budsjettanalysen estimerte merkostnader på mellom [redacted] kroner over en femårsperiode for pasienter som krever oppfølging i spesialisthelsetjenesten. For de predefinerte subpopulasjonene har vi estimert at de totale kostnadene vil være rundt [redacted] kroner i 2026

og [redacted] kroner i 2030. Disse anslagene viste at det er en begrenset økonomisk effekt for de regionale helseforetakene (RHF-ene), ettersom en andel av pasientene allerede bruker kontinuerlige vevsglukosemålere gjennom dagens gruppeunntaksordning. Imidlertid vil utvidelse av tilgangen til en større populasjon av insulinbehandlede T2D-individer som bruker flere daglige injeksjoner, gjennom samarbeid mellom spesialisthelsetjenesten og primærhelsetjenesten, øke de totale kostnadene for implementering av kontinuerlige vevsglukosemålere for RHF-ene til mellom [redacted] kroner i 2026 og [redacted] kroner i 2030.

Implementering av kontinuerlige vevsglukosemålere for insulinbehandlede T2D-pasienter kan kreve mellom 21 og 32 årsverk for spesialsykepleiere i spesialisthelsetjenesten, eller totalt mellom 91 og 128 årsverk ved en samarbeidsmodell mellom spesialist- og primærhelsetjenesten for en større populasjon av personer med T2D som behandles med flere daglige insulininjeksjoner.

Organisatoriske konsekvenser

Etter dagens norske praksis tildeles kontinuerlige vevsglukosemålere av diabetesteamene i spesialisthelsetjenesten til kvalifiserte kandidater, både T1D og T2D under det gjeldende gruppeunntaket for T2D. Ekspertgruppen understreket at tildeling av kontinuerlige vevsglukosemålere til personer med insulinbehandlet T2D fortsatt bør skje i regi av spesialisthelsetjenesten, slik praksis er i dag. For å sikre en vellykket implementering vil det være nødvendig med god brukeropplæring og -oppfølging. I tillegg vil det være viktig å etablere klare kriterier for å identifisere de mest egnede kandidatene for bruk av CGM.

Brukererfaringer

Diabetesforbundet understreker at insulinbehandlet T2D påvirker livskvaliteten på flere måter, både fysisk, mentalt, sosialt og økonomisk. Ifølge Diabetesforbundet kan kontinuerlige vevsglukosemålere hjelpe mange ved å forbedre sykdomshåndteringen, redusere stress og øke tryggheten. Diabetesforbundet ønsker utvidet tilgang til kontinuerlige vevsglukosemålere for personer med insulinbehandlet T2D som bruker insulin i mangeinjeksjonsbehandling, eller som bruker 1-2 doser langtidsvirkende insulin og er plaget med tilbakevendende hypoglykemier hvor problemet ikke lar seg løse ved å justere behandlingen. I tillegg ønsker de kortvarig bruk av kontinuerlige vevsglukosemålere som et opplæringsverktøy for enkelte med en T2D-diagnose. De fremhever også viktigheten av å skreddersy løsninger for å møte behovene til sårbare grupper, inkludert eldre, personer med lav helsekompetanse og innvandrere.

Diskusjon

Denne HTA-en er den første norske helseøkonomiske evalueringen av bruk av kontinuerlige vevsglukosemålere for insulinbehandlet T2D, der langtidskomplikasjoner er direkte inkludert, i stedet for kun å basere seg på HbA1c.

Resultatene fra den helseøkonomiske analysen er følsomme for sentrale antakelser knyttet til langvarig etterlevelse, vedvarende effekt på blodsukkerkontroll og valgt tidshorisont for å fange opp kliniske effekter. Kortere oppfølgingsperioder reduserer de estimerte helsegevinstene betydelig og øker kostnaden per vunnet QALY, noe som understreker betydningen av vedvarende bruk for å oppnå kostnadseffektivitet. Det er fortsatt usikkerhet knyttet til flere av modellens parametere, blant annet risiko for langtidskomplikasjoner, dødelighet og livskvalitet hos insulinbehandlede personer med T2D.

Den helseøkonomiske modellen bygget på data fra en stor svensk registerstudie snarere enn randomiserte kontrollerte studier, noe som kan medføre gjenværende konfunderende faktorer. Norske data for komplikasjons- og dødelighetsrisiko var ikke tilgjengelige, og det var derfor nødvendig å benytte evidens fra sammenlignbare europeiske kilder. Disse begrensningene, sammen med antakelser om fremtidig bemanningskapasitet og behandlingsforløp, bør tas i betraktning ved tolkningen av resultatene og deres implikasjoner for implementering i norsk helsetjeneste.

Antallet spesialistsykepleieres årsverk ved en eventuell innføring av CGM ble estimert på nasjonalt nivå. Data for å beregne årsverksbehovet på sykehusnivå er imidlertid ikke tilgjengelige, da dette avhenger av både eksisterende kapasitet og hvordan hvert enkelt sykehus organiserer bemanningen.

Fortsatt datainnsamling fra norske registre og reell klinisk praksis vil være avgjørende for å forbedre estimatene for klinisk effekt, kostnader og personellbehov i fremtidige vurderinger.

Konklusjon

I følge RCT-data kan bruk av kontinuerlige vevsglukosemålere gi visse fordeler sammenlignet med SMBG for voksne med dårlig kontrollert glukose ved insulinbehandlet T2D, spesielt forbedring av TIR. Kunnskapsgrunnlaget for de fleste andre utfall var enten usikkert eller viste liten eller ingen relevant forskjell mellom tiltaket og SMBG. Data fra en ikke-RCT antyder at bruk av kontinuerlige vevsglukosemålere kan gi mulige vaskulære fordeler for personer med dårlig regulert, insulinbehandlet T2D som følges opp i spesialisthelsetjenesten, sammenlignet med SMBG, etter justering for relevante konfunderende faktorer. Ingen av studiene undersøkte effekten av kontinuerlige vevsglukosemålere i de predefinerte undergruppene.

Kontinuerlige vevsglukosemålere kan gi økte helsemessige gevinster til en høyere kostnad for utvalgte personer med T2D som behandles med insulin, der de langsiktige gevinstene sannsynligvis vil oppveie de økte kostnadene for pasienter som krever oppfølging i spesialisthelsetjenesten. Kostnadseffektiviteten avhenger av langvarig etterlevelse og vedvarende klinisk effekt.

Innføring av kontinuerlige vevsglukosemålere for insulinbehandlede personer med T2D vil øke ressursbehovet og etterspørselen etter helsepersonell, særlig spesialsykepleiere. De budsjettmessige konsekvensene for de regionale helseforetakene vil derfor avhenge av hvordan oppfølgingen av kontinuerlige vevsglukosemålere organiseres og hvor mange pasienter som tar teknologien i bruk. Dersom innføringen begrenses til de allerede prioriterte pasientgruppene, forventes tiltaket i hovedsak å formalisere eksisterende praksis snarere enn å medføre vesentlig nye økonomiske eller organisatoriske belastninger for helsetjenesten.

Preface

The Division of Health Economics and Analysis at the Norwegian Medical Products Agency (NOMA) was commissioned in October 2024 to perform a health technology assessment (HTA) on continuous and flash glucose monitoring for individuals with type 2 diabetes treated with insulin (1). For this HTA, we have chosen to refer to both real-time CGM (rtCGM) and intermittently scanned CGM (isCGM), also called flash glucose monitoring, as "continuous glucose monitoring" (CGM).

The HTA was commissioned within the National System for Managed Introduction of New Health Technologies (called 'Nye metoder' in Norwegian). The health technology assessment will be used as a tool for informed decision-making by the regional health authorities in the Decision Forum in the national system.

The Division of Health Economics and Analysis follows an established framework when conducting HTAs, described in the methodology manual (called «Slik oppsummerer vi forskning») (2). This framework enables the use of standardised formulations when describing methods, presenting results, and discussing findings.

NOMA supports transparency in HTAs but is, as an administrative agency, obliged to protect commercially sensitive information in accordance with the Public Administration Act. The analyses in this report are based on confidential prices, and are therefore subject to confidentiality, cf. Section 13, paragraph 1.

Contributors

Project group at NOMA:

- Ida-Kristin Ørjasæter Elvsaas (IKØE), MSc, PhD, clinical effectiveness and safety, organisational aspects, and patient perspectives (project manager)
- Julia Bidonde (JB), MSc, PhD, clinical effectiveness and safety
- Vida Hamidi (VH), MSc, PhD, health economics
- Fawaz Tariq Chaudhry (FTC), MSc, health economics
- Gunn Eva Næss (GEN), BSc, information retrieval

External clinical expert group:

Experts recruited via 'Nye metoder':

- Ingrid Nermoen, Specialist in Internal Medicine and Endocrinology, associate professor, MD, PhD., Akershus University Hospital and University of Oslo
- Tore Julsrud Berg, Specialist in Internal Medicine and Endocrinology, professor, DMSc, Oslo University Hospital, University of Oslo
- Siri Carlsen, Specialist in Internal Medicine and Endocrinology, MD, PhD, Stavanger University Hospital
- Ragnar Joakimsen, Specialist in Internal Medicine and Endocrinology, professor, MD, PhD, University Hospital of North Norway and The Artic University of Norway
- Tone Titland, Specialist Diabetes Nurse, Vestre Viken Hospital Trust

Clinical experts recruited outside of 'Nye metoder':

- Ståle Onsgård Sagabråten, MD, Specialist in Family Medicine, Nesbyen legesenter

Patient representatives:

- Cecilie W. Roksvåg, Central Board leader, Norwegian Diabetes Association
- Bettina Søby Andersen, Project leader for Forum for Integration and Dialogue Agder (FIDA) and Central Board member, Norwegian Diabetes Association

We thank external reviewer Torbjørn Wisløff, MSc, PhD, Senior researcher at Aker University Hospital and University of Oslo, as well as internal reviewers at NOMA, Annette Vogt Flatby, MSc, PhD, and Anna Stoinska-Schneider, MSc, for their comments on the report. We appreciate the contributions of Elisabet Hafstad (EH), BSc, for reviewing the search strategy and assisting with the data extraction process. Additionally, we thank Geir Smedslund, MSc, PhD, for providing statistical feedback. Furthermore, we thank Harald Lislevand, Cand. pharm, Senior adviser at the Department of Health Reimbursement, Division of Health Economics and Personnel at the Norwegian Directorate of Health, for supplying data regarding the number of individuals with T2D in Norway. Finally, we thank David Nathanson, MD, PhD, at the Department of Medicine, Karolinska University Hospital, for addressing our queries regarding the methodology used in the Swedish study (3).

Disclaimer: Use of artificial intelligence

As part of NOMA's commitment to innovation and efficiency in preparing HTAs, we have utilised artificial intelligence (AI) tools to assist our work. We followed the principles outlined on the Reporting of AI in medical research (RAISE) (4).

In this HTA, we primarily used ChatDMP, a secure AI-powered language model developed by NOMA, to summarise text and enhance the clarity, consistency, and readability of several sections of the document. Additionally, we used other AI tools to assist with figure generation and data extraction for this report. The additional AI tools we used are ChatGPT, Gemini, Copilot, NotebookLM and Elicit. Authors review all outputs and take full responsibility for the accuracy and integrity of the final content.

Declared conflicts of interest

All project members, clinical experts, and reviewers have completed a declaration of interest according to NOMA policies. No conflicts of interest were reported. However, patient representatives, representing the Norwegian Diabetes Association, may have some conflict of interest (see Section 5.2 for details).

The Norwegian Medical Products Agency (NOMA) is solely responsible for the content of this report.

Martin Lerner, MD	Ida-Kristin Ørjasæter Elvsaas, MSc, PhD
Head of Unit	*Project manager*

List of abbreviations

Abbreviation	Explanation
AGP	Ambulatory glucose profile
BGM	Blood glucose monitoring
CGM	Continuous glucose monitoring
CI	Confidence interval
CSII	Continuous subcutaneous insulin infusion
CV	Coefficient of variation
DDS	Diabetes distress scale
DiD	Difference-indifference analysis
DMP	Direktoratet for medisinske produkter (NOMA in English)
DNS	Diabetes nurse specialist
DRG	Diagnosis related groups
eGFR	Estimated glomerular filtration rate
EHR	Electronic health records
EQ-5D	EuroQol-5 dimension
GLP-1	Glucagon-like peptide-1 agonists
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation
GV	Glycaemic variability
HbA1c	Glycated haemoglobin
HCP	Healthcare professionals
HTA	Health technology assessment
HTAi	Health technology assessment international
HRQoL	Health related quality of life
ICER	Incremental cost-effectiveness ratio
isCGM	Intermittently scanned continuous glucose monitoring
ITT	Intention to treat
LEA	Lower extremity amputation
MARD	Mean absolute relative effectiveness
MCID	Minimal clinically important difference
MD	Mean difference
MDI	Multiple daily (insulin) injections
NDR	National Diabetes Register in Sweden
NICE	National institute for health and care excellence
NOMA	Norwegian Medical Products Agency
NOK	Norwegian kroner
Non-RCT	Non-randomised controlled trial (also known as an observational study)
OGTT	Oral glucose tolerance test
PCP	Primary care physician
PICO	Population, Intervention, Comparison, Outcome
PROMS	Patient-reported outcome measures
PS-IPTW	Propensity-score inverse probability of treatment weighting
QALYs	Quality-adjusted life years
QoL	Quality of life
RCT	Randomised controlled trial
RoB	Risk of bias

RR	Relative risk
rtCGM	Real-time continuous glucose monitoring
SGLT2	Sodium-glucose cotransporter-2
SMBG	Self-monitoring of blood glucose
SMD	Standardised mean difference
T1D	Type 1 diabetes
T2D	Type 2 diabetes
TAR	Time above the glucose target range
TBR	Time below the glucose target range
TIR	Time within the glucose target range
VA / VHA	Veteran Health / Veteran Health Administration
WHO-5	World health organization five well-being index

List of Tables

Table 1. CGM devices listed in the Norwegian public framework agreement, effective until 2026 29
Table 2. Inclusion criteria 33
Table 3. Extracted data from the included studies 36
Table 4. The GRADE categories of the degree of confidence in the evidence 37
Table 5. Thresholds for MCIDs 38
Table 6. Description of the included studies 40
Table 7. Risk of bias assessment using the ROBINS-I tool 43
Table 8. Baseline-adjusted difference in change in HbA1c levels (Nathanson study) 45
Table 9. Baseline-adjusted difference in change HbA1c for isCGM vs SMBG users 46
Table 10. Number of episodes of documented symptomatic and/or self-reported hypoglycaemia 47
Table 11. Studies detailing definitions and outcomes of severe hypoglycaemia 49
Table 12. Definitions and metrics of nocturnal hypoglycaemia reported in the included RCTs 51
Table 13. HbA1c parameters for study inclusion and baseline profile 65
Table 14: SoF table of CGM compared to SMBG 66
Table 15: Diabetes-related complications rates in the comparator (SMBG) cohort 72
Table 16: Relative effect used in the model 73
Table 17: Other complication rates used in the model 74
Table 18: Complication-specific relative risk for mortality 75
Table 19: Efficacy estimates used in the model (log-normal distribution) 76
Table 20: Personnel costs associated with implementing CGM per patient 78
Table 21: Costs associated with acute and late complications 78
Table 22: Disutility* associated with complications 80
Table 23: Number of individuals with insulin-treated T2D eligible for CGM (2024) 82
Table 24: Number of individuals with insulin-treated T2D eligible for CGM over the next five years 82
Table 25: Number of insulin-treated T2D individuals eligible for CGM in subpopulations per year 83
Table 26: Expected total costs and effects for the different alternatives from a lifetime perspective (discounted) 84
Table 27: Summary of Scenario Analyses (CGM versus SMBG) 87
Table 28: Calculation of the absolute shortfall 88
Table 29: Number of insulin-treated T2D requiring specialist follow-up at the hospital and who are eligible for CGM over the next five years 89
Table 30: Budget impact for the Regional Health Authorities and for the healthcare sector overall of implementing CGM for insulin-treated T2D requiring specialist follow-up at hospital (NOK)* 89
Table 31: Number of individuals with insulin-treated T2D potentially eligible for CGM through collaboration between specialist and primary healthcare sectors over the next five years* 90

Table 32: Budget impact for the Regional Health Authorities and for the healthcare sector overall of implementing CGM for insulin-treated T2D individuals, based on collaboration between specialist and primary healthcare (NOK)* 91

Table 33: Number of individuals eligible for CGM in subpopulations; CGM initiation and device follow-up at the hospital 94

Table 34: Budget impact for the Regional Health Authorities of implementing CGM for the subpopulations (NOK)* 94

Table 35: Specialist nurse workforce requirement for CGM implementation in insulin-treated T2D (Specialist healthcare) 96

Table 36: Specialist nurse workforce requirement for CGM implementation in insulin-treated T2D (Specialist and Primary healthcare sector) 97

Table 37. Recommendations for CGM use among individuals with insulin-treated T2D 100

Table 38. Overview of training and education provided in the HTA included studies 101

List of Figures

Figure 1: Flow chart on selection of studies 39

Figure 2: Effect of CGM versus SMBG on HbA1c across RCTs at end of intervention 44

Figure 3: Difference-in-differences for HbA1c at 6, 12, and 24 months as reported by the non-RCTs. 46

Figure 4: Number of total hypoglycaemic events 48

Figure 5: Relative risk for severe hypoglycaemia across RCTs at end of intervention 48

Figure 6: Percentage of time on nocturnal hypoglycaemia for 3.9 mmol/L threshold at end of intervention 52

Figure 7: Percentages of time on nocturnal hypoglycaemia for 3.1 mmol/L threshold at end of intervention 52

Figure 8: Percentage of TIR across RCTs at end of intervention 53

Figure 9: Percentage of TBR <3.9 mmol/L across RCTs at end of intervention 54

Figure 10: TBR ≤3.0 mmol/L across RCTs at end of intervention 54

Figure 11: Analysis of TAR >10 mmol/L across RCTs at end of intervention 55

Figure 12: Analysis of TAR >13.0 mmol/L across RCTs at end of intervention 56

Figure 13: Analysis of GV across RCTs at end of intervention 57

Figure 14: Overall QoL across RCTs at end of intervention 58

Figure 15: Diabetes-related late vascular complications across RCTs 59

Figure 16: Diabetes-related late vascular complications derived from non-RCT data 60

Figure 17: Skin lesions or reactions reported across RCTs 62

Figure 18: Rash reported across RCTs 62

Figure 19: Overall mental health outcomes across RCTs at 6 and 12 months 63

Figure 20: Diabetes Distress Scale – Emotional burden 63

Figure 21: Diabetes Distress Scale – Interpersonal Distress 64

Figure 22: Hypoglycaemia Fear Survey-II 64

Figure 23: Simplified model structure 71

Figure 24: Cost-Effectiveness Scatter Plot for Self-monitoring blood glucose vs Continuous glucose monitoring 84

Figure 25: Cost-Effectiveness Acceptability Curve for SMBG vs CGM 85

Figure 26: Top 10 variables in the Tornado diagram for One-Way Sensitivity Analysis 86

Figure 27*:* Cost-effectiveness frontier results of scenario analyses 88

Figure 28*:* Budgetary consequences for the Regional Health Authorities of implementing CGM for insulin-treated T2D, based on different organisational models 92

Figure 29*:* Budgetary impact for the entire Norwegian Healthcare system of implementing CGM for insulin-treated T2D, based on different organisational models 93

1. Introduction

1.1 Diabetes

Diabetes is a metabolic disorder characterised by elevated blood glucose levels (5), resulting from the body's reduced ability to produce insulin or respond effectively to it (6). If left untreated or poorly managed, diabetes can lead to severe complications, chronic vascular conditions, and an increased risk of mortality (5).

The prevalence of diabetes in Norway has increased in recent years, though there are indications of stabilisation due to a decline in incidence rates (7). In 2020, it was estimated that 260,000 to 280,000 individuals in Norway had a confirmed diagnosis of diabetes (8). A 2022 estimate further suggested that an additional 11% of cases remained undiagnosed (9).

While there are multiple subtypes of diabetes, the three main categories are type 1 diabetes (T1D), type 2 diabetes (T2D), and gestational diabetes. Of these, T2D is the most common, accounting for 90–95% of all cases (6).

1.1.1 Diabetes diagnostic criteria

Major health organisations worldwide, including the American Diabetes Association, officially recognise and recommend the use of haemoglobin A1c (HbA1c) as a diagnostic marker for T2D (10). HbA1c measures the proportion of blood glucose bound to haemoglobin. It reflects an individual's average plasma glucose levels over the preceding eight to twelve weeks (11). In contrast, plasma glucose concentrations provide a snapshot of current blood glucose levels.

The Norwegian Directorate of Health's diabetes guideline (12) specify the following criteria for diagnosing diabetes:

- HbA1c ≥48 mmol/mol (≥6.5%), or
- fasting plasma glucose ≥7.0 mmol/L, and/or
- plasma glucose ≥11.1 mmol/L two hours after an oral glucose tolerance test (OGTT)

To confirm a diagnosis, a follow-up test must verify a result exceeding the diagnostic threshold (12). However, according to the guideline, no additional testing is required if the patient presents with random plasma glucose levels of ≥11.1 mmol/L alongside symptoms of diabetes (12), such as increased thirst, frequent urination, and fatigue.

While HbA1c is a cornerstone of diabetes diagnosis, it is not without limitations. For instance, its accuracy can be compromised in conditions that affect red blood cells. HbA1c is not suitable for diagnosing gestational diabetes (13). Instead, the diagnosis is based on plasma glucose concentrations. Gestational diabetes can be confirmed at any stage of pregnancy if, during an OGTT, fasting plasma glucose is between 5.3 and 6.9 mmol/L and/or the 2-hour plasma glucose level is between 9.0 and 11.0 mmol/L (13).

1.1.2 Type 2 diabetes

T2D is a complex metabolic disorder that develops progressively over time. In its initial stages, the condition is marked by insulin resistance, where the body's cells become less responsive to the hormone insulin (6). To counteract this reduced sensitivity, the pancreas compensates by producing higher amounts of insulin. However, as the disease progresses, the pancreas loses its ability to produce sufficient insulin due to dysfunction of the pancreatic β-cells. This decline in insulin production, combined with ongoing insulin resistance, leads to impaired blood glucose regulation and persistently elevated blood glucose levels, a state known as hyperglycaemia (14).

The development of T2D is influenced by a combination of environmental and genetic factors (7). Key risk factors include a sedentary lifestyle, ethnicity, genetic predisposition, and obesity (7). Smoking is also recognised as a risk factor for T2D (7). The incidence of T2D rises with age, with the average age of diagnosis in Norway being approximately 65 years and is more prevalent among individuals from

lower socioeconomic backgrounds (7). Additionally, certain ethnic groups, particularly those of Asian and African descent, face a heightened risk of developing T2D (7).

Annually, an estimated 14,000 to 18,000 new cases of T2D are diagnosed in Norway, equating to an average of around 40 new cases per day (7). A 2017 Norwegian study by Bakke and colleagues (15) analysed data from 2005 to 2014 and reported that approximately 14.7% of individuals with T2D were treated with insulin. However, the proportion of individuals with T2D receiving insulin treatment is expected to decline as the use of newer blood glucose-lowering medications, such as glucagon-like peptide-1 agonists (GLP-1) and sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors, continues to rise (16).

1.2 Type 2 diabetes management

In Norway, the diagnosis, treatment, and follow-up care of T2D for most individuals are primarily provided by their general practitioner (12), regardless of whether insulin therapy is required. However, individuals with poorly controlled blood glucose levels or complex comorbidities are typically referred to multidisciplinary diabetes teams within specialist healthcare services for either periodic or long-term management (12). Nevertheless, as the day-to-day management of diabetes is predominantly self-directed, healthcare professionals emphasise the importance of individuals taking an active role in managing their own health (17).

The management of T2D usually begins with lifestyle modifications, such as changes in diet and physical activity, and may progress to the use of oral glucose-lowering medications (7). When these interventions fail to maintain optimal blood glucose control, insulin therapy may become necessary (7). Insulin therapy for T2D generally falls into two main categories: long-acting insulin analogues and rapid-acting insulin analogues. Long-acting insulin is sufficient for most individuals (18) and is typically administered once or twice daily to provide stable glucose control. However, some individuals may also require rapid-acting insulin (18), which is taken at mealtimes to manage postprandial blood glucose spikes.

In insulin-treated T2D, regular blood glucose monitoring is recommended to identify when therapeutic adjustments are required to minimise the risk of hypoglycaemia or hyperglycaemia (19;20). While the initiation of insulin therapy increases the risk of hypoglycaemia in T2D (12), most individuals still have residual endogenous insulin secretion and preserved counter-regulation. This glucose-regulated insulin secretion helps buffer mismatches between insulin dose, food intake, and physical activity, resulting in an overall lower risk of severe hypoglycaemia compared to individuals with little or no endogenous insulin (indicated by low C-peptide levels), whose risk closely resembles that seen in T1D.

Achieving glycaemic control in T2D should not come at the expense of addressing other equally important aspects of treatment and management, such as hypertension, dyslipidaemia, and obesity. In line with the recommendations outlined in the Norwegian diabetes guidelines (12), the focus should remain on education, motivation, a healthy diet, physical activity, and weight reduction in cases of excess weight throughout the entire course of management.

Although a holistic approach is vital for managing T2D, capillary blood glucose monitoring—performed through self-monitoring of blood glucose (SMBG) levels either multiple times daily or weekly—remains a cornerstone of diabetes management for individuals receiving insulin therapy (21). SMBG involves pricking the skin to obtain a capillary blood sample, which may cause needle-stick anxiety, discomfort, and inconvenience for some individuals (22;23). Furthermore, SMBG has inherent limitations, including insufficient data due to infrequent testing and the absence of nocturnal readings (24). Innovations in glucose monitoring have led to the development of less invasive technologies and tools, such as personal continuous glucose monitoring (CGM) devices, which provide more comprehensive data. CGM aim to empower individuals with diabetes to manage their condition more effectively (19).

1.3 Description of the technology

Sensor-based CGM systems typically consist of a subcutaneous glucose sensor connected to a transmitter and an external interface for data visualisation (19;25). The data visualisation interface may take the form of either a dedicated receiver or a mobile application (19;25). There are two principal types of personal CGM systems: real-time CGM (rtCGM) and intermittently scanned CGM (isCGM) (19;25), the latter is also referred to as flash glucose monitoring systems (25). rtCGM devices measure glucose levels continuously and automatically transmit the data at regular intervals, typically every 1 to 5 minutes, to a receiver or a smartphone application (19;25;26). By contrast, isCGM systems require the user to actively scan the sensor throughout the day using a device reader or a smartphone application to access glucose measurements and related information (19).

Unlike traditional capillary blood glucose testing, CGM devices equipped with electrochemical sensors measure glucose levels in the interstitial fluid of the subcutaneous tissue (26). Once the electrochemical sensor is inserted subcutaneously, glucose concentrations in the interstitial fluid are measured and wirelessly transmitted to a receiver or smartphone. Under stable conditions, the average lag time between blood glucose and interstitial glucose concentrations is 8 to 10 minutes (27). This delay occurs because glucose must first diffuse from the capillaries into the interstitial fluid before being measured (27). Software algorithms are designed to compensate for the lag between blood and interstitial glucose concentrations under stable conditions; however, the delay can become clinically significant during periods of rapid glucose fluctuations (27). Advanced CGM systems, featuring enhanced calibration algorithms, are increasingly capable of predicting critical events such as hypoglycaemia and hyperglycaemia, thereby enhancing patient safety (26). Modern CGM devices also provide alerts and alarms in response to rising or falling glucose levels, allowing users to take timely action (28).

Nevertheless, when symptoms do not align with CGM readings, users are advised to confirm their glucose levels using capillary blood glucose monitoring (SMBG), as this method reflects the actual circulating glucose levels, including those in critical tissues such as the brain (27;29-31). Additionally, many CGM devices now offer remote data-sharing capabilities, enabling users to share their glucose data with family members, caregivers, and healthcare providers. This feature not only provides reassurance to all parties involved but also facilitates collaborative management of diabetes, allowing individuals to share the responsibilities of their care (28).

To evaluate the accuracy of a CGM system in measuring glucose levels, a statistical performance measure called MARD (Mean Absolute Relative Difference) is used. MARD quantifies the difference between CGM readings and simultaneous measurements from a highly accurate reference source, with lower values (expressed as a percentage) indicating greater accuracy (32). Generally, a CGM system with a MARD of less than 10% is considered to have good analytical performance. For example, the FreeStyle Libre 3 has a MARD of 8.9% in adults, while the Dexcom G7 achieves a slightly lower MARD of 8.2% in adults (32).

A CGM device is not a standalone tool for managing diabetes; however, the glucose data it generates can offer detailed insights into blood glucose patterns. These insights enable individuals and their healthcare providers to make informed adjustments to other management strategies, such as diet, physical activity, and medications, to optimise diabetes control.

In Norway, three manufacturers supply the four CGM models covered by the current public framework agreement, which is valid until 2026 (33) These devices are intended for use by individuals with T1D and, in specific cases, individuals with insulin-treated T2D who have been prescribed a device following evaluation by a specialist healthcare provider (12). The available models are: Freestyle Libre 3 Plus and 2 Plus (Abbott) (29), Simplera (Medtronic) (31), and Dexcom G7 (Nordic Infucare) (30). Table 1 provides a summary of the key features of these devices, based on publicly available information from the manufacturers (29-31).

Table 1. CGM devices listed in the Norwegian public framework agreement, effective until 2026

	Freestyle Libre 3 Plus (29)	Freestyle Libre 2 Plus (29)	Simplera (31)	Dexcom G7 (30)
Type of system	rtCGM	isCGM with some rtCGM functions	rtCGM	rtCGM
Frequency of glucose testing	Every 1 minute	Every 1 minute	Every 5 minutes	Every 5 minutes
Calibration with SMBG is required	No	No	No	No
Allows optional calibrations	-	-	-	Yes
Warm-up time†	60 minutes	60 minutes	120 minutes	30 minutes
Sensor wear time‡	15 days	15 days	6 days (and a 24-hour grace period#)	10 days (and a 12-hour grace period#)
Provides trend arrows*	Yes	Yes	Yes	Yes
Provides alarms for hyper- and hypoglycaemia	Yes	Yes	Yes	Yes
Connects with insulin pumps	Yes	NA	No	Yes
Compatibility with mobile devices	Yes	Yes	Yes	Yes
Real-time remote data sharing	Yes	Yes	Yes	Yes
Indicated for use in pregnancy	Yes	Yes	No	Yes
Minimum age for use	2 years	2 years	2 years	2 years

NA: not assessable, meaning no information easily available; rtCGM: real-time continuous glucose monitoring; isCGM: intermittently scanned continuous glucose monitoring; SMBG; self-monitoring of blood glucose

† The period required for calibration after placement under the skin. During this time, users must rely on finger-prick blood glucose checks for treatment decisions (34).

‡ The maximum duration a sensor can be worn before it needs to be replaced (34).

The grace period gives users extra time and flexibility to change their CGM sensor (30).

* Trend arrows show the direction of glucose levels, enabling proactive adjustments to prevent hyper- or hypoglycaemia (34).

1.4 Why is it important to conduct this HTA?

The use of CGM as an alternative to SMBG has been shown to improve glycaemic control in systematic reviews involving individuals with T1D (35-37). However, it remains uncertain whether comparable outcomes can be achieved in individuals with insulin-treated T2D.

In recent years, several randomised trials and observational studies have been published comparing the effectiveness and safety of CGM with SMBG in individuals with insulin-treated T2D (3;38-42). However, to the best of our knowledge, no systematic reviews have exclusively focused on this comparison for individuals with insulin-treated T2D.

Moreover, an assessment of the cost-effectiveness of CGM compared to SMBG for individuals with insulin-treated T2D in the Norwegian healthcare context has not yet been undertaken. The organisational implications of introducing CGM for this population within the Norwegian healthcare system remain unexplored. Lastly, there appears to be no published overview of the experiences of Norwegian CGM user experiences.

1.4.1 Group exemption until the HTA is finalised

Under the 'Nye metoder' framework, medical products undergoing assessment are generally not authorised for implementation (43). However, the medical directors of the regional health authorities have agreed to grant a group exemption for CGM use among individuals with T2D until the HTA is completed. At the Interregional Medical Directors' Meeting on 19 June 2023 (44), the following group exemption for T2D was approved:

> CGM devices may be allocated in the following cases (translated directly from Norwegian):
>
> 1. **Patients with insulin-requiring diabetes** who, despite long-term follow-up and significant self-management efforts, still experience highly challenging blood sugar regulation and

recurrent episodes of hypoglycaemia. The Norwegian Directorate of Health's recommendation of a target HbA1c of 53–64 mmol/mol (7.0–8.0%) should not, on its own, serve as a criterion for allocating CGM devices to this patient group.

2. **Pregnant women with known diabetes** where there is a medical indication to use a CGM device instead of the nationally recommended practice of SMBG. This also applies to women with gestational diabetes, where a medical indication for CGM use is identified.
3. **Patients with severe chronic kidney failure** who are on multiple daily insulin injections and have an increased risk of hypoglycaemia due to impaired glucose production in the kidneys could be considered under a slightly more liberal indication.

Under the group exemption, the provision of CGM devices to patients with T2D requires approval from either an established expert group or the medical director of the relevant healthcare institution (44).

1.5 Objectives and research question

The objectives of this HTA are to evaluate the clinical effectiveness, safety, health economic implications, organisational aspects, and patient perspectives of CGM compared to SMBG in individuals with T2D treated with insulin.

Additionally, the commissioner has tasked NOMA with conducting subgroup analyses for insulin-treated T2D populations previously identified as particularly well-suited for CGM use (1). These are groups that Norwegian endocrinologists consider particularly suitable for the use of CGM from a clinical perspective (45).

These groups are:

- Individuals with T2D on multiple daily injections (MDI) with rapid-acting insulin who continue to experience persistent challenges with hypoglycaemia despite attempts to adjust insulin doses.
- Individuals with T2D on insulin therapy who have experienced more than one episode of severe hypoglycaemia in the past year.
- Individuals with T2D on insulin therapy whose profession involves significant risks if hypoglycaemia occurs.
- Younger individuals with T2D on insulin therapy who have intellectual disabilities.
- Women with T2D using MDI of insulin, during preconception planning and throughout pregnancy. Continuous use may also be considered during the postpartum period if the MDI regimen is maintained and there is a risk of hypoglycaemia.

1.6 Metrics for assessing glycaemic control

There are several metrics for assessing glycaemic control in diabetes, with HbA1c, blood glucose levels, time in the target blood glucose range (TIR), time below the target range (TBR), time above the target range (TAR), and glycaemic variability (GV) being the most relevant and commonly used.

1.6.1.1 HbA1c

HbA1c is measured in millimoles of glycated haemoglobin per mole (mmol/mol) or percentage of glycated haemoglobin (%). As of 30 September 2019, HbA1c has been reported in Norway using mmol/mol, rather than as a percentage (46).

For assessing metabolic control, HbA1c monitoring is considered the gold standard. According to the Norwegian diabetes guideline (12), the treatment goal for most individuals with T2D is an HbA1c level of approximately 53 mmol/mol (7%). However, an HbA1c level between 53–64 mmol/mol (7.0–8.0%)

may be appropriate for individuals with a prolonged disease duration, significant comorbidities (particularly reduced renal function with an estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) < 45 ml/min/1.73 m²), or an elevated risk of hypoglycaemia (12).

1.6.1.2 Blood glucose levels

Blood glucose levels refer to the concentration of glucose in the bloodstream at a given moment and are measured in millimoles per litre (mmol/L) or milligrams per decilitre (mg/dL). These measurements are widely used for monitoring glucose levels, often through finger-prick tests (SMBG). This method provides an immediate snapshot of blood glucose levels at the time of testing.

CGM devices measure glucose levels in the interstitial fluid surrounding cells, rather than directly in the bloodstream. While their readings are correlated with blood glucose levels, there is a time lag between changes in blood glucose and corresponding changes in glucose levels within the subcutaneous interstitial fluid (47), as described in Section 1.3.

1.6.1.3 TIR

TIR quantifies the proportion of time individuals with diabetes maintain blood glucose levels within the target range, typically defined as 3.9–10.0 mmol/L (70–180 mg/dL) (48). While TIR is primarily assessed using CGM, it can also be estimated as derived TIR (dTIR) from SMBG profiles (49).

A TIR of 70% or higher is the recommended target for most adults with T2D (50), corresponding to approximately 16.8 hours or more per day within the target glycaemic range.

With the increased use of CGM, TIR has emerged as a complementary metric to HbA1c for assessing diabetes control, making comparisons between these metrics relevant. Although there may be considerable variability in the change in HbA1c for a given change in TIR, on average, a TIR (3.9–10.0 mmol/L) of 70% roughly corresponds to an HbA1c of 53 mmol/mol (7.0%), while a TIR of 50% corresponds to an HbA1c of approximately 64 mmol/mol (51).

1.6.1.4 TBR

TBR measures the proportion of time individuals with diabetes spend below the target glucose range, indicating periods of hypoglycaemia, and is most often assessed using CGM. Hypoglycaemia is typically defined as <3.9 mmol/L (<70 mg/dL) (48).

For most adults with T2D, the recommended TBR target is less than 4%, which corresponds to 58 minutes per day (50). Severe hypoglycaemia, generally defined as <3.0 mmol/L (<54 mg/dL), has a recommended TBR target of less than 1% (14 minutes) for most adults with T2D (50).

1.6.1.5 GV

GV refers to fluctuations in blood glucose levels over time. It encompasses changes that occur throughout the day, including episodes of hypoglycaemia, postprandial peaks following meals, and daily variations in blood glucose levels (52).

GV tends to be relatively high in individuals with impaired blood glucose regulation (52). The recommended target for GV is a coefficient of variation (CV) of 36% or lower (48).

1.7 Project plan

A project plan for this HTA is publicly available: id2023_075-kontinuerlig-glukosemaling.pdf.

The project plan did not specify primary outcome measures. However, it did outline the outcomes deemed relevant for assessment using the GRADE framework. These included HbA1c, TIR, TAR, TBR, severe hypoglycaemic events, quality of life, diabetes-related late vascular complications, and mortality. Consequently, we consider these to be the main outcomes of this HTA.

The project plan did not explicitly specify the time points at which the effectiveness of the outcomes should be evaluated. For the primary outcomes listed above, we identified the latest reported time points from the included studies and used these in the meta-analyses. Additionally, we pooled

outcome data at specific intervals in the meta-analyses: ≤3 months, 4–8 months, 12 months, and >12 months. Where a high degree of heterogeneity was present, we conducted exploratory sensitivity analyses and thus deviated slightly from the specific criteria outlined in the project plan.

In the project plan, we outlined the following diabetes-related late vascular complications: nephropathy, retinopathy, neuropathy, coronary heart disease, peripheral vascular disease, and stroke. During the data extraction phase, no data related to nephropathy were identified; however, kidney disease was reported in one study. While not identical, nephropathy involves damage or disease of the kidneys, and we included kidney disease in the analysis as it was relevant to the health economic evaluation. Similarly, foot ulcers, which were not included in the PICO, were incorporated into the analysis due to their relevance to the health economic evaluation. Foot ulcers—localised wounds or sores on the feet—are associated with neuropathy and/or peripheral vascular disease (53), linking them to two PICO-included outcomes.

1.8 External experts

At the start of the project, we engaged clinical experts specialised in endocrinology, general practice, and diabetes care to contribute to its development. The primary role of the expert group has been to assist in defining the inclusion criteria within the PICO framework (Population, Intervention, Comparator, and Outcome). Additionally, they have provided input on the technologies under consideration, relevant publications, organisational factors, and to the health economic evaluation, all within the context of Norwegian clinical practice. The expert group has also contributed to the interpretation of the results and offered insights for the discussion chapter of the report.

We also enlisted two patient representatives from the Norwegian Diabetes Association's Central Board. Their contributions included sharing insights into the experiences of association members living with T2D, offering perspectives on current management practices, and outlining expectations for the CGM technology under evaluation. Furthermore, they were invited to review and provide feedback on the HTA report prior to its finalisation.

2. Clinical effectiveness and safety

We conducted a systematic review to evaluate the clinical effectiveness and safety of CGM compared to SMBG in individuals with insulin-treated T2D, following the guidelines from the Norwegian Institute of Public Health (2) and the Cochrane Handbook (54). We also aimed to conduct subgroup analyses for insulin-treated T2D populations identified by clinical experts as particularly suitable for CGM use.

2.1 Methods

2.1.1 Inclusion criteria

The inclusion criteria are described in Table 2.

Table 2. Inclusion criteria

Population	**Main population:**
	Individuals 18 years and older with T2D treated with insulin
	
	Subgroups (delimited from the definitions described in chapter 1.5):
	• Individuals with T2D on MDI therapy with rapid-acting insulin.
	  ○ **Condition**: documented persistent hypoglycaemia, defined as ≥2 episodes of symptomatic hypoglycaemia per week despite insulin dose adjustments for optimisation.
	• Individuals with T2D on any form of insulin therapy.
	  ○ **Condition**: history of ≥2 severe hypoglycaemic episodes in the past 12 months, where "severe hypoglycaemia" is defined as requiring third-party assistance in the specialist healthcare service (hospital).
	• Individuals with T2D on insulin therapy whose profession involves safety-critical roles (e.g., drivers, machine operators, pilots, healthcare professionals).
	  ○ **Condition**: evidence of hypoglycaemia-related risks in the workplace, such as documented hypoglycaemia episodes during work hours or professions where hypoglycaemia might endanger themselves or others.
	• Individuals aged <60 years with T2D on insulin therapy and diagnosed with intellectual disabilities, defined by standardised criteria (e.g., IQ <70 or adaptive functioning limitations).
	  ○ **Condition**: documented challenges in managing diabetes due to cognitive or functional impairments.
	• Women with T2D using MDI therapy who are planning pregnancy, currently pregnant, or in the postpartum period.
	  ○ **Condition**: risk of hypoglycaemia during pregnancy or postpartum due to MDI therapy using CGM tailored to pregnancy.

Intervention	Personal continuous glucose monitoring (CGM); real-time (rtCGM) and intermittently scanned CGM (isCGM)
Comparator	Self-monitoring of blood glucose (SMBG)
Outcomes	• HbA1c • Total hypoglycaemia events (i.e., including both severe and nocturnal hypoglycaemia) • Severe hypoglycaemia events (i.e., blood glucose level below 3.1 mmol/L and requiring third-party assistance) • Nocturnal hypoglycaemia events (i.e., blood glucose level below 3.9 mmol/L during sleep) • TIR, 3.9-10.0 mmol/L (48)) • TBR, 3.0-3.8 mmol/L (48)) • TAR, 10.1-13.9 mmol/L (48)) • GV, %CV, target ≤36% (48)) • Quality of life (overall and psychological subdomain(s)), both disease-specific PROMS and general measures (e.g., EQ-5D) • Diabetes-related late vascular complications (nephropathy, retinopathy, neuropathy, coronary heart disease, peripheral vascular disease, stroke)

	• Mortality • Adverse events associated with the CGM device (e.g., contact dermatitis, hypersensitivity reactions, scarring, lipodystrophy, false low glucose readings) • Mental health outcomes associated with the use of the CGM device (e.g., anxiety, depression, distress)
Study design	RCTs Non-RCTs (prospective and retrospective) with a control group and a follow-up period of 12 months or more Trial registry records
Publication year	No limit
Country/context	No limit
Language	English, Spanish, Norwegian, Swedish, Danish

2.1.2 Exclusion criteria

We excluded the following:

- Cross-sectional, non-controlled, and non-RCT studies with less than 12 months of follow-up.
- Editorials, commentaries, letters, brief reports, and conference abstracts.
- Systematic reviews, review articles and HTAs (although they were used or screened for relevant primary studies related to any section of this HTA).
- Guidelines, position papers, and recommendations (however, guidelines and recommendations were relevant to the organisational aspects chapter).
- Studies including both T1D and T2D, where data is reported in aggregate form and not provided separately for T2D.
- Head-to-head comparisons of one CGM versus another CGM.
- Professional CGM devices, meaning that the involvement of a healthcare professional is required.
- Continuous glucose monitors for use only in a hospital setting.

2.1.3 Literature search

2.1.3.1 Search in databases

The team information retrieval specialist (GEN) developed a search strategy in collaboration with the project team and, following best practices in the field (55;56), conducted the literature searches. The search strategies were tailored to suit the specific interface of each electronic bibliographic database. For the population and intervention concepts, the search strategy incorporated both keywords and controlled vocabulary, such as MeSH (Medical Subject Headings) from the National Library of Medicine. Boolean operators "OR" and "AND" were used to combine search terms and concepts appropriately. The search was not restricted by language, publication year, study design, or publication type.

A second information retrieval specialist (EH) reviewed and proofread the search strategies prior to the literature search being conducted. Documentation of the search process and results is provided in Appendix 1.

The main literature search was conducted using the following sources:

- Medline (Ovid)
- Embase (Ovid)
- Epistemonikos
- The international HTA database (INAHTA)

The search results from bibliographic databases and trial registries were exported to the reference management tool EndNote. Duplicates were removed using a standardised, semi-automated method (57). The unique records were then uploaded to EPPI-Reviewer (58) for relevance assessment against the inclusion and exclusion criteria.

2.1.3.2 Literature search in other sources

To supplement the main search, the information retrieval specialist (EH) executed another search in two of the most relevant study registers. The following study registers were used:

- ClinicalTrials.gov (National Institutes of Health)
- International Clinical Trial Registry Platform (World Health Organization)

For more details on the search strategy and number of hits, see Appendix 1.

2.1.4 Selection of studies

To reviewers (JB, IKØE) independently selected publications in a step-by-step process (2), utilising the data tool EPPI Reviewer (59) throughout. In the first step, the title and abstract of all identified references were evaluated against the selection criteria. In the second step, relevant publications were obtained in full text for final assessment. Any disagreements regarding inclusion or exclusion at any stage were resolved through discussion or, when necessary, with the assistance of a third project member.

2.1.5 Risk of bias assessment

Two reviewers (JB, IKØE) independently assessed the risk of bias at the outcome level for the included studies. Any disagreements in the assessments were resolved through discussion or by consulting a third project member. For RCTs, we used the Cochrane's Risk of Bias tool version 2 (RoB v2) (60), while for non-RCTs, we used the Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions (ROBINS-I) tool (61).

The five domains included in RoB v2 (62) are: 1) bias arising from the randomisation process; 2) bias due to deviations from intended interventions; 3) bias due to missing outcome data; 4) bias in the measurement of the outcome; and 5) bias in the selection of the reported result.

In ROBINS-I, seven domains of bias are addressed (61). These are: 1) bias due to confounding; 2) bias in the selection of participants into the study; 3) bias in classification of interventions; 4) bias due to deviations from intended interventions; 5) bias due to missing data; 6) bias in measurement outcomes; and 7) bias in the selection of the reported results.

In non-RCTs, adjustments for systematic bias are particularly important. We expected that the studies would measure a minimum set of confounding factors, including age, sex, duration of diabetes, comorbidities, body mass index, and baseline HbA1c level. Studies that did not adjust for these confounding factors were downgraded in the ROBINS-I assessment.

2.1.6 Data extraction

We used a custom-made Excel sheet for data extraction, supported by the AI tool Google NotebookLM (63) to streamline the process. Google NotebookLM is an online AI tool based on Gemini 2.0, designed to assist users in interacting with documents (63). Table 3 provides an overview of the data extracted from the included studies.

Statistically adjusted effect estimates are preferred over unadjusted effect estimates (such as the number of events), and these were the data extracted. Adjustments are essential for addressing both precision and systematic bias.

Relative effect estimates were extracted directly from the included studies. Where data were presented in alternative formats, such as figures or graphs, the relevant information was extracted either manually or by using the software tool PlotDigitizer (64), a free web-based tool designed to extract data from 2D plots, bar graphs, scatter plots, and other types of visualisations. An online meta-converter tool (65) was utilised to convert data where necessary to enable pooling in meta-analyses.

One reviewer (JB) extracted and transformed data from the included studies, while another reviewer (IKØE) cross-checked the data against the relevant publications and double-checked the transformed data. Any disagreements were resolved through consensus.

The corresponding author of one publication (3) was contacted to clarify a potential error in the published article. Additionally, two articles (42;66) were publications from the same trial and were therefore treated as a single RCT.

Table 3. Extracted data from the included studies

Concerning	Extracted information
The study	Authors, publication year, study design, total duration of study, details of any 'run-in' period, number of study centres and locations, setting, funding, clinical identification number
The participants	Number of participants in each group, age range, sex, duration of T2D, ethnicity
The intervention	Type of CGM device, CGM usage patterns
The comparator	Type of glucose measurement, measurement frequency, measurement time (mealtime, bedtime, etc.)
The outcomes	Definitions of outcomes, means, medians, standard deviations, or confidence intervals at baseline and post-intervention and follow-up assessment(s), contextual information if provided, and variables adjusted for in the analyses related to all outcomes (see Table 2 for details)

2.1.7 Analyses

We categorised studies and results based on outcome measures and study design and analysed the RCTs and non-RCTs separately. All analyses and calculations were conducted using the software Review Manager (RevMan) Web (67).

2.1.7.3 Effect estimates

We used group post-test results to calculate effect sizes.

Dichotomous outcomes

For dichotomous outcomes, we calculated the relative risk (RR) with 95% confidence intervals (CI). The RR, also referred to as the risk ratio, quantifies the probability of an event occurring in the exposed group compared to the probability of the same event occurring in the unexposed group (68).

Continuous outcomes

For continuous outcomes measured on the same scale, we calculated the mean differences (MD) with 95% CI. For continuous outcomes measured with different scales, we computed the standardised mean differences (SMD) with 95% CI. SMD were interpreted using Cohen's *d* as follows: small effect size = 0.2, medium effect size = 0.5, and large effect size = 0.8 (69).

2.1.7.4 Meta-analyses

We synthesised the results from the included studies into meta-analyses, where feasible.

Meta-analysing data requires the studies to be sufficiently homogeneous with respect to study design, participants, interventions, comparisons, and outcome measures. As the populations, interventions, and outcomes in the included studies were unlikely to be identical, we employed a random-effects model for the analyses. The random-effects model accounts for potential systematic differences between individual studies, assuming that there is no single true effect but rather that each study may exhibit slightly different effects. This approach calculates an average effect and typically results in wider confidence intervals compared to the fixed-effect model. Pairwise meta-analyses are presented in forest plots with pooled effect estimates for each meta-analysis.

We assessed potential sources of statistical heterogeneity in study outcomes by examining CIs and calculating Chi^2 and I^2 (67). Wide CIs were noted as potentially indicating variability in effect estimates across studies, with poor overlap of CIs generally suggesting heterogeneity (70). The Chi^2 test was used to evaluate whether observed differences in results were greater than would be expected by chance (70). A significant p-value (<0.05) indicates heterogeneity, though we acknowledged that this test is sensitive to the number or size of studies (70). The I^2 statistic was employed to quantify the percentage of variability in effect estimates attributable to heterogeneity rather than chance. I^2 values were interpreted as follows: 0–40% as unlikely to be important, 30–60% as potentially indicating

moderate heterogeneity, 50–90% as potentially indicating substantial heterogeneity, and 75–100% as suggesting considerable heterogeneity (70).

Where a high degree of heterogeneity was identified, we conducted exploratory leave-one-out sensitivity analyses to evaluate whether any single study disproportionately affected the heterogeneity or the pooled effect. These analyses were considered to be potentially hypothesis-generating only. We reported CIs, Chi², p-values, and I² statistics for heterogeneity and downgraded our confidence in the effect estimates where high heterogeneity was observed.

We planned to conduct subgroup analyses for populations identified as particularly relevant to CGM use (specified in Sections 1.5 and 2.1.1).

2.1.7.5 Narrative synthesis

In instances where meta-analyses were not feasible, we calculated and presented effect estimates for relevant outcomes reported in the included studies. In these cases, we summarised and illustrated the effect estimates using forest plots without an "overall effect estimate" and provided additional context in the accompanying text.

2.1.8 Assessing the certainty in the evidence

When assessing the certainty of the evidence (confidence in effect estimates), we refer to the extent to which the research findings can be relied upon to represent the "true" or "actual" effects of the interventions under investigation. In other words, it reflects how well-documented and reliable the research results are.

To evaluate the confidence in the evidence, we employed the GRADE approach (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) (71). We used the digital tool GRADEpro (72). While the level of confidence is a continuous measure, it is categorised into four levels for practical purposes: high, moderate, low, and very low. These categories are defined in Table 4.

Table 4. The GRADE categories of the degree of confidence in the evidence

GRADE level	Symbol	Description
High certainty	⊕⊕⊕⊕	We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.
Moderate certainty	⊕⊕⊕◯	We are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different. We use the term *probably* to express our confidence in the result.
Low certainty	⊕⊕◯◯	We have limited confidence in the effect estimate: The true effect might be substantially different from the estimated effect. We use the term *may* to express our confidence in the result.
Very low certainty	⊕◯◯◯	We have very low confidence that the effect estimate is close to the true effect. We use the term *unclear/uncertain* to express our confidence in the result.

Following the GRADE Handbook (71), we used the study design as a starting point and then evaluated five criteria to determine the level of confidence in the evidence: risk of bias, inconsistency, imprecision, indirectness, and publication bias. When incorporating observational studies, it is also possible to upgrade the certainty of the evidence if the initial GRADE assessment begins at a low level. This is achieved by evaluating three additional criteria: strong or very strong associations between interventions and outcomes (where the calculated effect is so substantial that it is unlikely to be due to chance), large or very large dose-response effects, and situations where all likely confounders would have contributed to reducing the effect estimate.

We assessed the certainty in evidence for the following outcomes: HbA1c, TIR, TAR, TBR, severe hypoglycaemic episodes, quality of life, diabetes-related late vascular complications, and mortality.

Two reviewers (JB, IKØE) evaluated the confidence in the results. Any disagreements in assessments were resolved through discussion or by consulting a third project member.

2.1.9 Minimal clinically important differences

When interpreting the results and drawing conclusions, we adopted the same thresholds for minimal clinically important differences (MCIDs) as those specified in the NICE guideline, “Type 2 diabetes in adults: diagnosis and management” (73), Table 5.

Table 5. Thresholds for MCIDs

Outcome	MCID
HbA1c (presented as a percentage or mmol/l)	5.5 mmol/mol or 0.5 percentage points
TIR (%)	5% change in TIR

As outlined in the NICE guideline (73), when no specific MCID was available, a MCID of 0.5 of the median standard deviation of the comparison arms was applied. For dichotomous outcomes, such as relative risk, default MCIDs of 0.8 and 1.25 were used when no other MCID was available. We followed these same MCIDs in our HTA.

2.2 Results

2.2.1 Results of the literature search and study selection

The initial search yielded 8,297 results prior to duplicate removal (see Figure 1). Additionally, we identified four references via citations in other publications: one published protocol and three trial registries. After removing duplicates, 6,222 references remained to be screened. Of these, 6,104 references were excluded as they clearly did not meet the inclusion criteria. We reviewed 118 full-text publications, excluding 94 (see Appendix 2). The most common reasons for exclusion were incorrect population and intervention. Ultimately, 24 records were included: 12 studies reported across 13 publications (3;24;38;40-42;66;74-79), two published protocols (80;81) and nine study registries.

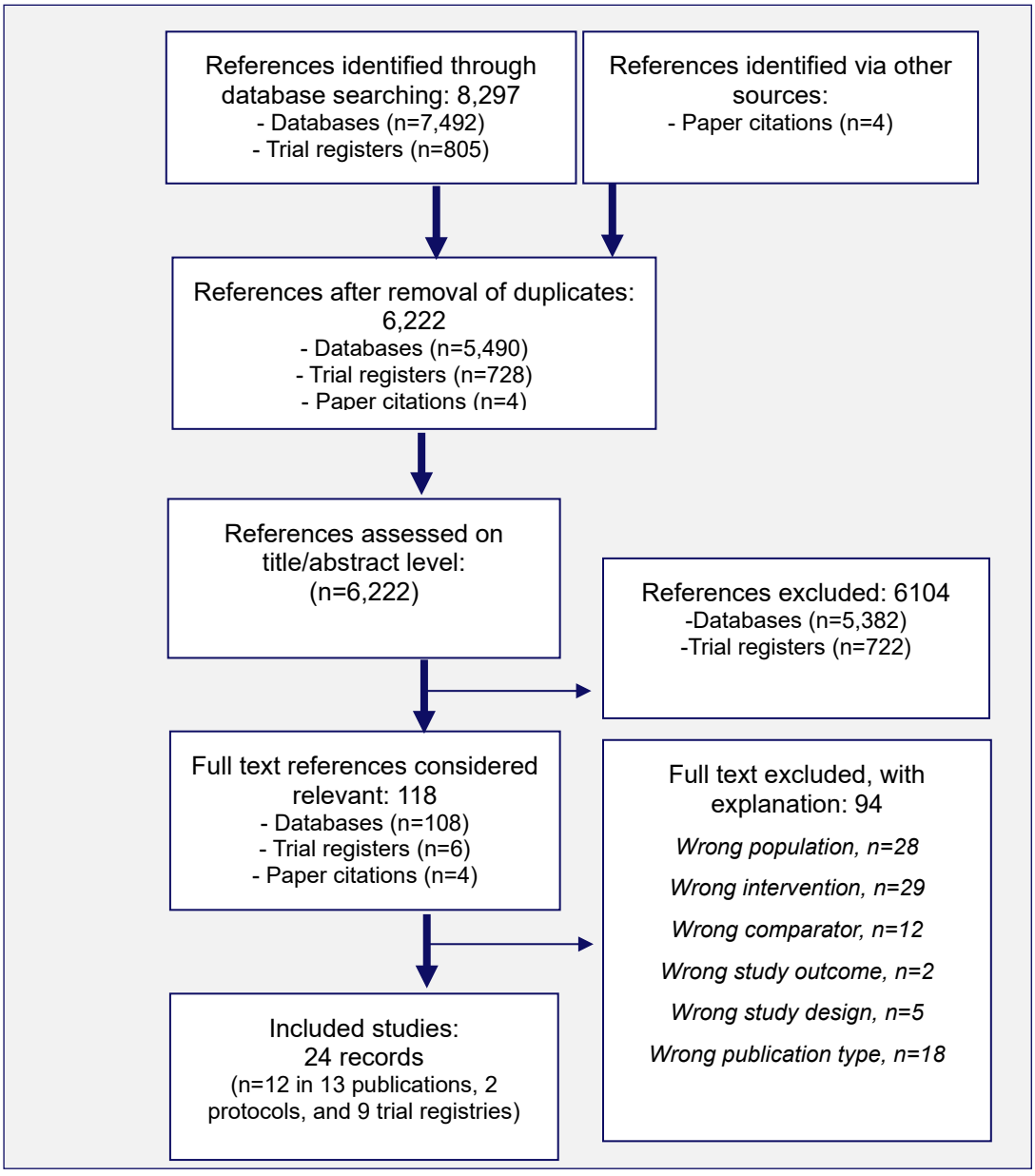


Figure 1: Flow chart on selection of studies

2.2.1.1 Ongoing trials

The trial registry search identified seven ongoing trials with the potential to meet the inclusion criteria for future updates of the systematic review, as presented in Appendix 3.

2.2.2 Description of the included studies

We included 12 unique studies detailed across 15 publications (3;24;38;40-42;66;74-81), including two protocols (80;81). Nine were RCTs (24;38;40-42;66;74-77) (in ten publications), and three were non-RCTs (3;78;79), as described in Table 6 and Appendix 3.

The studies were conducted in Denmark (40), Sweden (3), the United Kingdom (74), Germany, France and the United Kingdom (75), Israel (41), the United States of America (24;38;42;66;78;79), New Zealand (77), and South Korea (76). They were published between 2016 and 2024 and included 1,119 participants (ranging from 45 to 224) in the RCTs and 166,884 participants (ranging from 36,080 to 45,618) in the non-RCTs. Measurement periods ranged from 10 weeks to two years. One RCT (76) included three study arms, and one non-RCT (3) included three cohorts (MDI, basal insulin and control), while the remaining studies had two study arms or cohorts. One RCT was reported in two publications: the first publication (42) included an 8-month follow-up, and the second publication (66) included a 14-month follow-up. All studies received industry funding (see Appendix 3 for details), which included funding for the study or its pilot, the provision of CGM devices, and/or the involvement of a co-author affiliated with the device manufacturer whose product was being evaluated for effectiveness.

The average baseline age of participants was approximately 61 years, while the average duration of T2D at baseline was approximately 16 years. The mean baseline HbA1c levels was approximately 70 mmol/mol (8.6%), indicating suboptimal or poorly controlled T2D, as the target HbA1c level for most adults with T2D is typically at or below 53 mmol/mol (7.0%) (12).

Table 6. Description of the included studies

Author/year, NCT and study name	Country and follow up	Population	Intervention (CGM device)	Comparison	Outcome(s)
Randomised controlled trials					
Ajjan 2016 (74) NCT01713348 **SIGN study**	United Kingdom 3 months 10 days (100 days)	T1D and T2D on MDI	FreeStyle Navigator (isCGM)	SMBG	Difference in time with glucose in target range [3.9–10.0 mmol/L). Time spent in euglycemia and hypoglycaemia, difference in HbA1c, Adverse events related to the device and study.
Beck 2017 (38) NCT02282397 **DIAMOND study**	USA 3 and 6 months	T2D on MDI	Dexcom G4 Platinum (rtCGM)	SMBG	Change in HbA1c, TIR, TAR, TBR, GV, QoL, Adverse events.
Bergenstal 2022 (24) NCT01237301 **REACT3 study**	USA 2 and 4 months	T2D on insulin ± metformin	Dexcom Seven Plus (rtCGM)	SMBG	HbA1c change, TBR, TIR, GV, TAR, Adverse events.
Haak 2017 (75) NCT02082184 **REPLACE study**	Germany, France, and United Kingdom 6 months	T2D on prandial, prandial + basal or CSII	FreeStyle Libre (isCGM)	SMBG	Difference in HbA1c, TBR, hypoglycaemic events, TIR, GV, Nighttime hypoglycaemia QoL, Adverse events, severe hypoglycaemia device related AEs.
Kim 2024 (76) NCT04926623 **FreEdoM-2 study**	South Korea 6 months	T2D on MDI	FreeStyle Libre 1 (isCGM)	SMBG	HbA1c, TIR, TBR, TAR, GV Severe hypo & hyperglycaemia, number of adverse events, especially hypoglycaemia.
Lever 2024 (77) ACTRN 12621000889853 Lever 2023 (80) **2GO-CGM study**	New Zealand 3 months	T2D daily insulin use of >0.2 units of insulin/kg/day	Dexcom G6 (rtCGM)	SMBG	TIR, HbA1c, TAR, TBR, Severe hypoglycaemia, severe adverse event, GV.

Lind 2024 (40) NCT04331444 Lind 2021 (81) **Steno2tech study**	Denmark 6 and 12 months	T2D, treatment with insulin injections at least once daily	Dexcom G6 (rtCGM)	SMBG	TIR, TAR, TBR, GV, severe hypoglycaemic episodes, QoL, HbA1c, DDS.
Martens 2021 (42), **Aleppo 2021** (66) NCT03566693 **MOBILE study**	USA 8 and 14 months	T2D on basal insulin	Dexcom G6 (rtCGM)	SMBG	HbA1c, TIR, metrics during daytime and nighttime, Percentage of participants achieving specific HbA1c targets (<7.0%, <7.5%, <8.0%), Severe Hypoglycaemic Events, Diabetic Ketoacidosis Events, Other Serious Adverse Events, and Other Non-serious Adverse Events.
Yaron 2019 (41) NCT02809365	Israel 2.5 months (10 weeks)	T2D on two or more insulin injections daily (with at least one prandial insulin injection)	FreeStyle Libre (isCGM)	SMBG	HbA1c changes, frequency of hypoglycaemic events, QoL, severe hypoglycaemic episodes.
Non-randomised studies					
Karter 2021 (78)	USA Kaiser Permanente Northern California claim registry 12 months	T1D and T2D, insulin treated patients	Not specified – "Real-time CGM device" *	SMBG	HbA1c mean change. Proportion of patients with HbA1c <7%, <8%, and >9%. Acute metabolic events (emergency department or hospital utilisation): General healthcare utilisation: emergency department visits for any reason, hospitalisations for any reason, number of outpatient visits, and number of telephone visits.
Nathanson 2025 (3)	Sweden National Diabetes Register, the Swedish Prescribed Drug Register, and the Swedish National Patient Register 6,12, and 24 months	T2D on basal or MDI	Not specified**	SMBG	Changes in mean HbA1c. Hospital admission rates for Diabetes-Related Complications: Overall hospitalisation: hospitalisation for any reason.
Reaven 2023 (79)	USA Veterans' Health Care Administration (VHA) health care system 12 months	T1D and T2D T2D on basal + bolus, basal, or bolus insulin therapy	Dexcom (34%) FreeStyle Libre (63%) Medtronic (3%)	SMBG	Change in Hb1Ac, percentages of patients achieving HbA1c <7%, 8% and 9%. Acute metabolic events (hypo and hyperglycaemia), overall hospitalisations.

CGM: continuous glucose monitoring; MDI: multiple daily injections (of insulin); CSII: continuous subcutaneous insulin infusion; HbA1c: haemoglobin A1c; isCGM: intermittently scanned continuous glucose monitoring; rtCGM: real-time continuous glucose monitoring; SMBG: self-monitoring of blood glucose; T1D: type 1 diabetes; T2D: type 2 diabetes; TAR: time above range; TBR: time below range; TIR: time in range; GV: glycaemic variation; USA: United States of America; NCT: the ClinicalTrials.gov identifier; ACTRN: Australian New Zealand Clinical Trials Registry

* Specific brand names are not provided, though Dexcom is mentioned as a funder; **The supplementary materials imply "FSL" (likely FreeStyle Libre) in the selection process diagram.

2.2.3 Risk of bias in the included RCTs

Risk of bias was assessed for 12 of the 13 included outcomes described in Section 2.1.1 using RoB v2 (60) for each included trial. Mortality was the only outcome not assessed, as it was reported in the trial registries rather than in the published trials, and RoB 2 is not applicable for evaluating outcomes reported in trial registries.

The overall risk of bias for each outcome was determined based on the criteria outlined in the Cochrane Handbook (62). An overall high risk of bias for an outcome was assigned if at least one domain was rated as having a high risk of bias, or if multiple domains were rated as having some concerns, considerably reducing confidence in the trial's outcome result. Detailed results of all RoB outcome assessments are presented in the text and in Table A4-1 in Appendix 4. A summary of the overall RoB for each outcome in each trial is provided below.

For HbA1c, the overall RoB was judged as having some concerns in six RCTs (38;40;42;66;75-77) and as high in three RCTs (24;41;74). The main concern was the possibility that behavioural changes—such as insulin adjustments based on feedback from the CGM device—may have influenced HbA1c outcomes more in the CGM group than in the SMBG group due to the continuous feedback provided by the CGM device.

The outcomes of total, nocturnal, and severe hypoglycaemic events, as well as TIR, TBR, TAR, and GV, were consistently rated as having overall some concerns across all RCTs (24;38;40-42;66;74;75;77). Although the judgements varied between trials, the main concerns were related to behavioural differences that could bias the true values of these metrics. Specifically, users may act differently when continuously viewing readings, and the continuous data provided by CGM devices can lead to behavioural changes that affect the outcomes, inherently biasing the outcome measurements in favour of the CGM group compared to the SMBG group.

QoL was rated as having overall some concerns (38;40;75) across all trials, primarily due to the lack of participant blinding and the subjective nature of its evaluation. However, the use of validated questionnaires somewhat mitigated the risk of bias. The mental health outcome was rated as having some concerns in one RCT (38) and as having an overall high risk of bias in another (75) due to the same issues identified for QoL.

Adverse events associated with the CGM device were generally rated as having some concerns (38;40;42;66;76), with two RCTs (74;77) receiving overall high risk of bias. This was mainly due to potential slight differential bias, where mild or subjective events may have been underreported in the SMBG group compared to the CGM group, as well as the lack of prespecification of the outcome in the trial registries in some RCTs.

Diabetes-related late vascular complications were rated as having overall some concerns in four RCTs (40;42;66;75;76), while two RCTs (24;77) were assessed as having an overall high risk of bias. This was primarily due to both the lack of blinding and potential performance bias arising from differential management between the two groups, as well as the absence of preregistration of the outcome in trial registries.

2.2.4 Risk of bias in the included non-RCTs

The risk of bias in non-RCTs was assessed using the ROBINS-I tool (61) across seven domains for each outcome in each study. The RoB judgments for the outcomes in each non-RCT are summarised in Table 7, with detailed descriptions provided in Appendix 4.

The overall risk of bias for each study was assessed based on predefined criteria (61). A judgement of overall moderate risk of bias was assigned if at least one domain was rated as moderate risk, but no domains were rated as serious or critical risk of bias. Studies were considered to have an overall serious risk of bias if at least one domain was rated as serious risk, or if multiple domains were rated as moderate risk, leading to a cumulative judgment of serious risk.

The overall RoB was judged as serious for HbA1c and severe hypoglycaemic events in Karter (78), serious for HbA1c in Nathanson (3), and serious for severe hypoglycaemic events in Reaven (79). Other outcomes in Nathanson (3), as well as HbA1c in Reaven (79), were judged as having an overall moderate risk of bias. The most prominent drivers of concern were the possibility of unmeasured confounders, potential misclassification of participants, and potential differences in follow-up care.

Table 7. Risk of bias assessment using the ROBINS-I tool

	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	Overall
Karter 2021								
HbA1c	😐	😐	😐	😐	😐	🙂	😐	☹
Severe hypo events	😐	😐	😐	😐	😐	🙂	😐	☹
Nathanson 2025								
HbA1c	😐	😐	😐	😐	😐	🙂	😐	☹
Severe hypo events	😐	🙂	🙂	😐	🙂	😐	😐	😐
Diabetes-related late vascular complications	😐	🙂	🙂	😐	🙂	🙂	😐	😐
Reaven 2023								
HbA1c	😐	😐	😐	🙂	🙂	🙂	😐	😐
Severe hypo events	😐	😐	😐	🙂	😐	😐	😐	☹

D1: bias due to confounding; D2: bias in the selection of participants into the study; D3: bias in classification of interventions; D4: bias due to deviations from intended interventions; D5: bias due to missing data; D6: bias in measurement outcomes; D7: bias in the selection of the reported results; green: low risk of bias; yellow: moderate risk of bias; red: serious risk of bias

2.2.5 Clinical effectiveness and safety of the intervention

We compiled studies containing effect and safety data for all 13 outcomes presented in Table 2 in Section 2.1.1.

Where necessary, we performed various calculations and transformations to facilitate the meta-analysis, including reversing the direction of scales for consistency, transforming medians to means, or conducting other calculations as required. These adjustments, along with any underlying assumptions (if applicable), are detailed in the footnotes of the analyses.

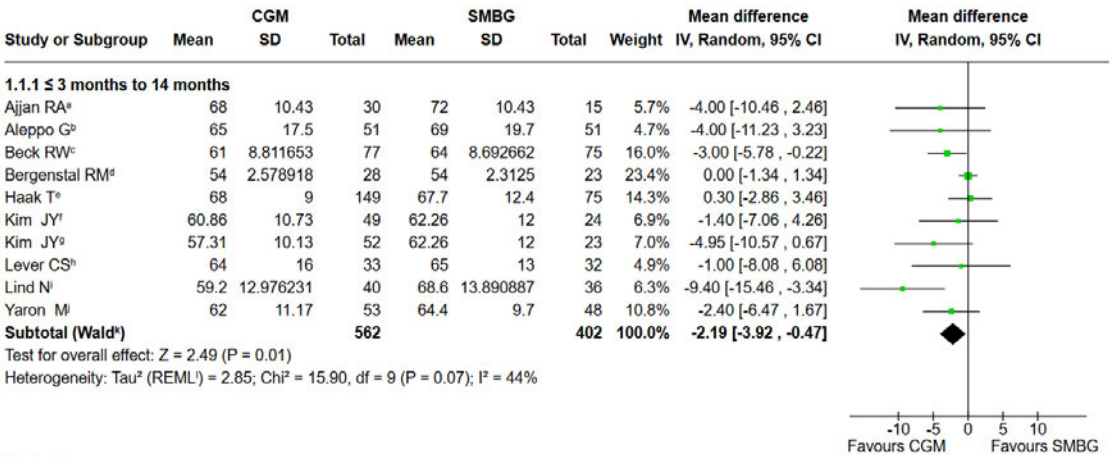
2.2.5.2 HbA1c

Nine RCTs (24;38;40-42;66;74-77) and three non-RCTs (3;78;79), provided data for HbA1c. To ensure standardisation and consistency, data are presented as millimoles of glycated haemoglobin per mole (mmol/mol).

2.2.5.2.1 Results from randomised controlled trials

When all RCTs (24;38;40;41;66;74-77) with end-of-intervention follow-up were pooled, the overall estimate for HbA1c showed a statistically significant reduction in the CGM group compared to the control group (MD: -2.19; 95% CI: -3.92 to -0.47; p = 0.01; I^2 = 44%; see Figure 2). The analysis included 964 participants. The interventions lasted between 3 and 14 months.

Although the reduction observed in the meta-analysis was statistically significant, it did not meet the prespecified threshold for the minimal clinically important difference of 5.5 mmol/mol, as outlined in Section 2.1.9.



Footnotes

[a]SIGN study, the pooled SD was calculated from the SE of the adjusted mean difference in the ANCOVA analysis; 3 months.
[b]MOBILE study, continue CGM vs SMBG; 14 months
[c]DIAMOND study, % converted to mmol/mol using the HbA1c net calculator https://www.hba1cnet.com/hba1c-calculator/; 6 months.
[d]REACT3 study, data extracted with WebPlotDigitizer-4.8; % converted to mmol/mol using the HbA1c net calculator https://www.hba1cnet.com/hba1c-calculator/ ; 4 months
[e]REPLACE study; 6 months
[f]FreEdoM-2 study, isCGM with conventional education vs SMBG with conventional education; 6 months
[g]FreEdoM-2 study, isCGM with structured education vs SMBG with conventional education; 6 months
[h]2GO-CGM study; 3 months
[i]Steno2tech study; 12 months
[j]Post-intervention SDs were estimated from baseline and change SDs, assuming a high correlation (r = 0.9); 2.2 months.
[k]CI calculated by Wald-type method.
[l]Tau² calculated by Restricted Maximum-Likelihood method.

Figure 2: Effect of CGM versus SMBG on HbA1c across RCTs at end of intervention

HbA1c results at different time points are presented in Appendix 5.

2.2.5.2.2 Results from non-randomised studies

The included non-randomised studies employed a difference-in-differences methodology, a statistical approach that estimates the causal effect of an intervention by comparing changes in outcomes over time between groups. However, pooling estimates across studies can be challenging due to variations in time periods, model specifications, contexts, and populations. As a result, the findings from the non-RCTs are presented narratively. Additionally, results from individual non-RCTs are illustrated in a graph designed to compare the direction and magnitude of the difference-in-differences estimates across studies (see Figure 3).

Karter (78) conducted a 12-month exploratory retrospective cohort study to evaluate outcomes before and after real-time CGM initiation. The study employed propensity score overlap weighting to balance baseline characteristics and applied statistical adjustments for key confounders, such as pre-baseline insulin treatment and glycaemic control. Furthermore, the authors stated that their “models were not adjusted for multiple comparisons and were thus exploratory,” highlighting the need for caution when interpreting the statistical significance of the findings. The total number of participants included in the HbA1c analysis was 41,753 insulin-treated patients, of whom 36,080 had T2D (344 CGM initiators and 35,736 non-initiators).

Difference in difference at 12 months

- The weighted and adjusted net change in HbA1c was −6.12 mmol/mol (95% CI, −7.87 to −4.48 mmol/mol; p < 0.001), corresponding to −0.56% (95% CI, −0.72% to −0.41%).

The analysis results met the prespecified threshold for the minimal clinically important difference of 5.5 mmol/mol. However, these findings should be interpreted with caution due to limitations in the study design.

Nathanson (3) investigated the impact of isCGM versus SMBG on HbA1c levels in adults with insulin-treated T2D using a retrospective comparative cohort design. The study linked data from several national healthcare registries in Sweden, as follows:

a) The National Diabetes Register, used to identify individuals with T2D,
b) The Swedish Prescribed Drug Register, which provided data on all prescribed and dispensed medicines nationwide and
c) The Swedish National Patient Register, which supplied administrative data on inpatient care, including hospital admissions and their associated diagnoses, coded according to ICD-10.

Key adjustments included propensity score-based inverse probability of treatment weighting (PS-IPTW), adjusted for baseline HbA1c and various confounders. The results of this study are reported for two cohorts: those treated with multiple daily insulin injections (T2D-MDI) and those on basal insulin (T2D-B). The total number of participants in the isCGM group was 6,800 (T2D-MDI: 2,876; T2D-B: 2,292), while the SMBG group included 78,386 participants (T2D-MDI: 33,584; T2D-B: 43,424).

Table 8 shows the results per group at 6, 12, and 24 months. In describing the analysis, Nathanson (3) characterised the outcome as the baseline-adjusted difference in the change in mean HbA1c for isCGM and SMBG participants. This statistical approach was designed to produce an estimate akin to a difference-in-differences analysis, accounting for baseline differences and comparing changes over time between groups. Although the reduction observed in the analyses was statistically significant, it did not meet the prespecified threshold for the minimal clinically important difference of 5.5 mmol/mol, as outlined in Section 2.1.9.

Table 8. Baseline-adjusted difference in change in HbA1c levels (Nathanson study)

Metric / Cohort	Timepoint	T2D-MDI	T2D-B	Results
HbA1c mmol/mol	Baseline	66 ±15.08 vs. 59.45±13.12	66.01±16.07 vs.62.62 ±13.01	Change was statistically significant for all observations (p<0.001). *Publication printing error in CI (confirmed by correspondence with Nathanson)
	6 months	-3.7 (-4.8 to -2.5)*	-3.5 (-3.9 to -3)	
	12 months	-3.4 (-4.4 to -2.5)*	-3.2 (-3.8 to -2.6)	
	24 months	-3.6 (-4.6 to -2.5)	-3.7 (-4.3 to -3.1)	

HbA1c: glycated haemoglobin; mmol/mol: millimoles per mole of total haemoglobin; T2D-B: type 2 diabetes treated with basal insulin only; T2D-MDI: type 2 diabetes treated with multiple daily injections (of insulin); CI: confidence interval.

Reaven (79) utilised a retrospective observational study to compare initiators of CGM with non-CGM users, with follow-up conducted at 6 and 12 months. Key adjustments included propensity score overlap weighting to balance baseline characteristics. The total sample size for the HbA1c analysis was 43,759 patients (15,292 CGM users and 28,467 non-users). These results were obtained using propensity score overlap weighting and linear mixed models/generalised estimating equations, with the difference-in-differences calculated to assess the change in HbA1c. The results were as follows:

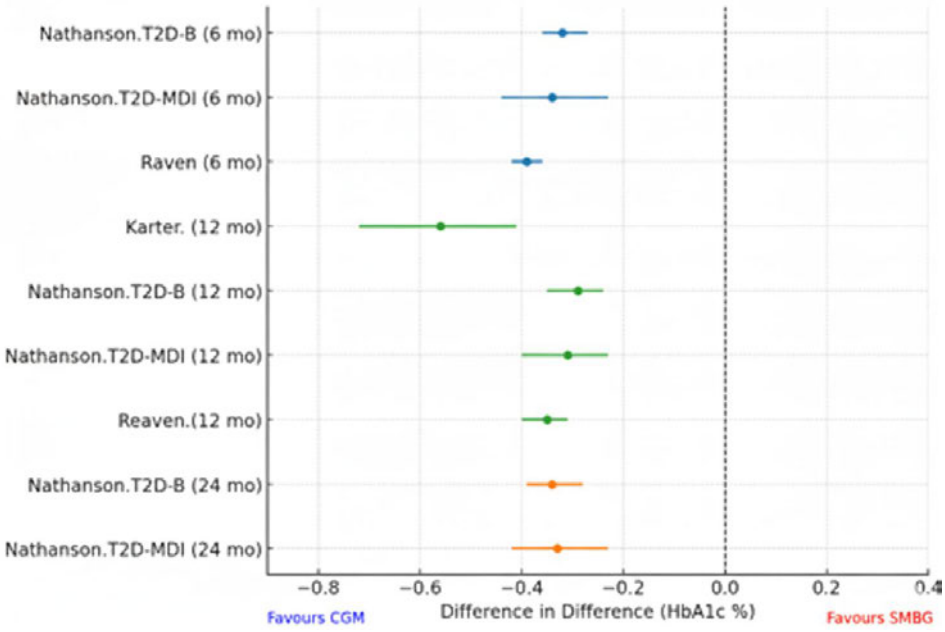
Difference-in-Differences

- At 6 months: −4.26 mmol/mol (95% CI −4.59 to −3.93 mmol/mol; −0.39%, 95% CI −0.42 to −0.36), p < 0.001
- At 12 months: −3.83 mmol/mol (95% CI −4.37 to −3.39 mmol/mol; −0.35%, 95% CI −0.40 to −0.31), p < 0.001

While the analyses revealed a statistically significant reduction, the decrease fell short of the predefined minimal clinically important difference of 5.5 mmol/mol, as specified in Section 2.1.9.

Summary of HbA1c results in non-randomised studies

As illustrated in Figure 3, all included non-RCT studies reported a reduction in HbA1c among CGM users compared with non-initiators or SMBG users. The difference-in-differences estimates indicated that the most significant improvement occurred at 12 months.



The figure was generated with the assistance of ChatGPT (v5.0) and has been reviewed and verified for accuracy by the authors.

Figure 3: Difference-in-differences for HbA1c at 6, 12, and 24 months as reported by the non-RCTs

Subgroup reported by the non-RCTs

Karter (78) identified uncontrolled diabetes by the proportion of patients with HbA1c levels higher than 74.9 mmol/mol (>9%) at baseline. There were 23.8% of patients in the rtCGM group and 24.8% in the non-initiator group. The authors found that, among those who started using rtCGM, there was a significant decrease in the proportion of patients whose HbA1c remained above 74.9 mmol/mol. After accounting for changes in the non-CGM user group, 11.5% fewer CGM initiators with T2D had an HbA1c greater than 74.9 mmol/mol (confidence interval for the net change: 16.7% fewer to 6.2% fewer).

Nathanson (3) investigated isCGM users with suboptimal glycaemic management, defining this subgroup based on baseline HbA1c levels. Suboptimal glycaemic management was defined as a baseline HbA1c ≥58.5 mmol/mol (≥7.5%). An additional analysis was performed for individuals with higher baseline HbA1c levels of ≥70 mmol/mol (≥8.6%). The study's findings are presented in Table 9.

Table 9. Baseline-adjusted difference in change HbA1c for isCGM vs SMBG users

	T2D-MDI Cohort	T2D-B Cohort
For baseline HbA1c ≥ 58.5 mmol/mol (≥7.5%) (p<0.001 in all instances).		
6 months	- 4.3 mmol/mol, -4.7 to-3.7	−4.6 mmol/mol, -5 to -4
12 months	- 4.6 mmol/mol, -4.9 to -4.3	–4.0 mmol/mol, -4.5 to -3.5
24 months	-4.1 mmol/mol, -4.9 to -3.5	−4.5 mmol/mol, -6.1 to -3.9
For baseline HbA1c ≥70 mmol/mol (≥8.6%)		
6 months	Both cohorts achieved greater reductions from baseline after starting isCGM with a mean decrease of 14.3 mmol/mol at 6 months (p<0.001 in both cases), which was maintained at 24 months.	
12 months		
24 months		

HbA1c: glycated haemoglobin; isCGM: intermittently scanned continuous glucose monitoring; mmol/mol: millimoles per mole; T2D-B: type 2 diabetes treated with basal insulin only; T2D-MDI: type 2 diabetes treated with multiple daily injections (of insulin)

The study by Reaven (79) examined subgroups with higher baseline HbA1c values to evaluate the potential for greater benefits from CGM initiation. However, the study did not specify a numerical threshold for what constitutes "higher baseline HbA1c values." The authors emphasised that CGM was particularly effective for patients with less controlled diabetes at baseline.

- Overall weighted baseline HbA1c for insulin users (indicating suboptimal control), both non-users and CGM users had an average HbA1c of 69 mmol/mol (8.5%).
- Improvement in HbA1c for subsets with higher baseline values: Up to −12.46 mmol/mol (calculated from a −1.14% decline).

Clinical Meaningfulness

Although we set our threshold for MCID at 5.5 mmol/mol, in alignment with the threshold established by NICE (73), several RCTs reported their own criteria for clinically meaningful results.

Haak (75) noted that the trial was powered to detect a difference of 3.8 mmol/mol (0.35%) in HbA1c between groups, indicating that this was considered a relevant threshold for the trial's objective.

Martens (42) defined a 4.4 mmol/mol (0.4%) treatment group difference in HbA1c as a clinically meaningful shift. The results stated that "in adults with poorly controlled T2D treated with basal insulin, CGM use, when compared to SMBG, resulted in a statistically significant adjusted difference of −0.4% (95% CI, −0.8% to −0.1%) at 8 months."

Yaron (41) reported that the trial's sample size calculation was based on detecting a 5.5 mmol/mol (0.5%) difference in HbA1c. Furthermore, a non-prespecified post-hoc analysis examined a "significant reduction" in HbA1c, defined as at least 5.5 mmol/mol (0.5%) and at least 10.9 mmol/mol (1%).

Reaven (79) noted that the observed declines in HbA1c in patients with T2D "approached 0.4%" (approximately 4.4 mmol/mol) and described these changes as "clinically meaningful," but did not report a specific minimally clinical important difference. The overall decline in HbA1c in T2D associated with CGM initiation (a weighted difference in differences of −4.26 mmol/mol [−0.39%] at 6 months and −3.83 mmol/mol [−0.35%] at 12 months) was considered clinically meaningful, especially as changes approached 0.4%.

2.2.5.3 Total hypoglycaemic events

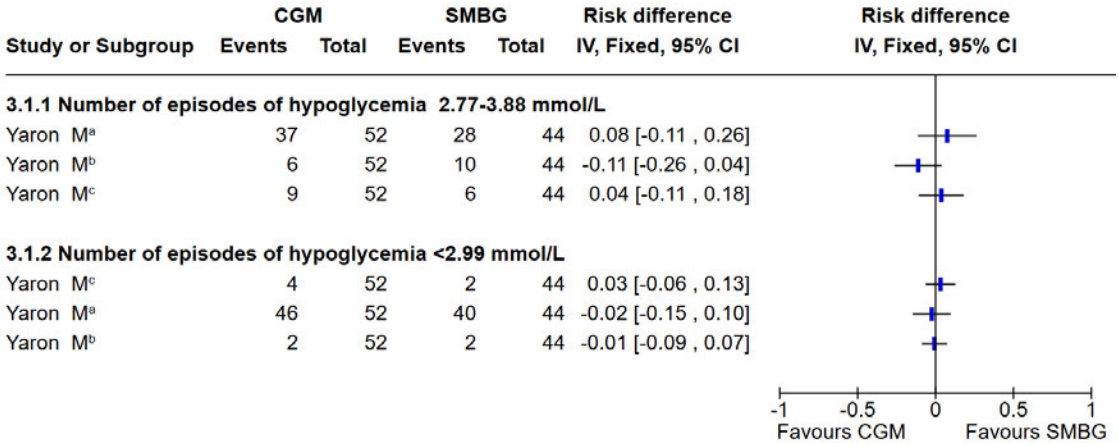
We defined total hypoglycaemic events as a single measure explicitly termed or assessed as 'total hypoglycaemia event,' combining both severity and time-of-day aspects into one metric for the entire cohort. Of the 12 included studies, only Yaron (41) provided data for this outcome.

Yaron (41) reported on hypoglycaemia events, distinguishing between different glucose ranges and thresholds. The study indicated that episodes could be symptomatic or asymptomatic and provided details on the number of documented symptomatic and/or self-reported hypoglycaemic episodes for two key glucose ranges and thresholds: 2.77 – 3.88 mmol/L and <2.99 mmol/L. No significant differences were observed between CGM and SMBG across the two glycaemic ranges or thresholds. The overall direction of effect was inconsistent across categories, with confidence intervals crossing zero, indicating no clear advantage of CGM over SMBG in reducing the total number of hypoglycaemic events at either range or threshold. The results are presented in Table 10 and Figure 4.

Table 10. Number of episodes of documented symptomatic and/or self-reported hypoglycaemia

	CGM (n=52)	SMBG (n=44)	p-value
Number of episodes of hypoglycaemia 2.77–3.88 mmol/L			
0 episodes	37	28	0.34
1 episode	6	10	
2+ episodes	9	6	
Number of episodes of hypoglycaemia <2.99 mmol/L			
0 episodes	46	40	0.89
1 episode	2	2	
2+ episodes	4	2	

CGM: continuous glucose monitoring; SMBG: self-monitoring of blood glucose; mmol/L: millimoles per litre



Footnotes

[a]Defined "total hypoglycemia incidence" as changes in total hypoglycemic events, no of episodes '0'

[b]Defined "total hypoglycemia incidence" as changes in total hypoglycemic events, no of episodes '1'

[c]Defined "total hypoglycemia incidence" as changes in total hypoglycemic events, no of episodes '2+'

Figure 4: Number of total hypoglycaemic events

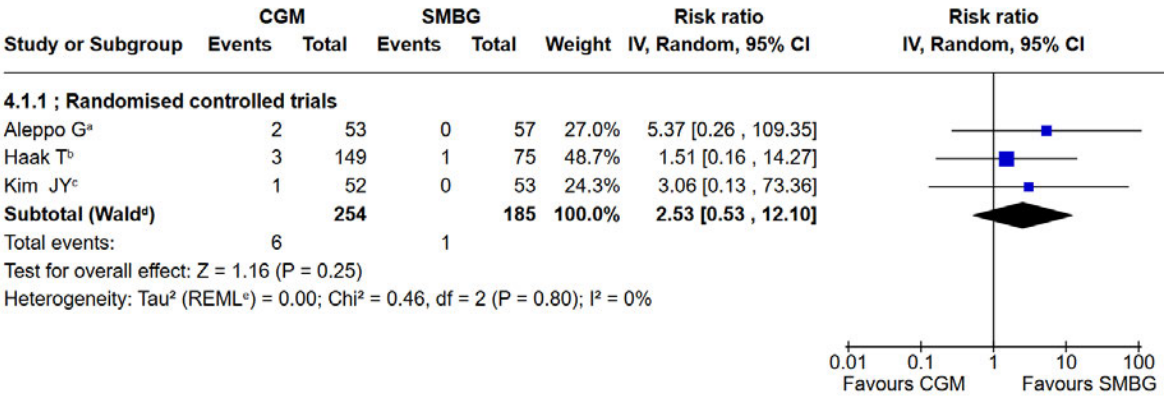
2.2.5.3.3 Severe hypoglycaemic events

We defined severe hypoglycaemic events as a blood glucose level below 3.1 mmol/L requiring third-party assistance.

Severe hypoglycaemic events reported in RCTs

Five RCTs, reported that no severe hypoglycaemic events occurred during the study period (24;38;40;76;77). Additionally, two RCTs (41;74) provided a definition of severe hypoglycaemia, but the reporting was unclear (see Table 11 for details).

Three RCTs (66;75;76), were included in the meta-analysis. The meta-analysis estimated the RR for severe hypoglycaemia at 2.53, with a 95% CI ranging from 0.53 to 12.10, $I^2 = 0\%$, p = 0.25, see Figure 5. This point estimate suggests a potential 153% increase in the risk of severe hypoglycaemia in the CGM group compared to the SMBG group. However, the result was not statistically significant, and the wide confidence interval includes the possibility of both benefit and harm.



Footnotes

[a]MOBILE study; ... events requiring assistance from another person to administer carbohydrates or other resuscitative action; 14 months

[b]REPLACE study, … an event requiring third-party assistance; 6 months

[c]FreEdoM-2 study, defines *adverse events* as any undesirable medical occurrences ; 6 months

[d]MOBILE study; ...events requiring assistance from another person to administer carbohydrates or other resuscitative action; 8 months

[e]CI calculated by Wald-type method.

[f]Tau² calculated by Restricted Maximum-Likelihood method.

Figure 5: Relative risk for severe hypoglycaemia across RCTs at end of intervention

Severe hypoglycaemic events reported in non-RCTs

Among the non-RCTs, both Karter (78) and Nathanson (3) reported the impact of CGM on reducing severe hypoglycaemia. Karter (78) observed a 4% reduction in the event rate (−4.0% reduction in the

proportion of patients; 95% CI, −7.8% to −0.2%; p = 0.04). Nathanson (3) further differentiated outcomes by insulin regimen, showing a 49% relative risk reduction in the MDI group (RR 0.51; 95% CI 0.27 to 0.95; p = 0.034), but no statistically significant results in the basal-only group (RR 0.69; 95% CI 0.31 to 1.44; p = 0.305). Reaven (79), found no statistically significant difference between CGM users and non-users (HR 0.93; 95% CI 0.74 to 1.16; p = 0.52).

Definitions of severe hypoglycaemia in included studies

We summarised the definition of severe hypoglycaemia by study design (RCTs and non-RCTs) in Table 11, including the type of insulin and length of intervention, as different insulin types have varying pharmacokinetic profiles that influence hypoglycaemia risk. It is important to note that the studies did not specify a blood glucose level (e.g., below 3.1 mmol/L) for this outcome.

Table 11. Studies detailing definitions and outcomes of severe hypoglycaemia

Author, year	Length Type of insulin	Severe hypoglycaemia definition	Results
Randomised controlled trials			
Ajjan 2016 (74)	~3 month MDI	… an event requiring the assistance of a third party	Ajjan did not report new severe hypoglycaemic events.
Beck 2017 (38)	6 months MDI	… an event that required the assistance of another person to administer carbohydrates or other resuscitative action	**No severe hypoglycaemia events** occurred during the study.
Bergenstal 2022 (24)	~3.7 month Insulin (or sulfonylurea or incretin therapies)	The study focused on "clinically important hypoglycaemia (<2.8 mmol/L)".	There were **no reported adverse events for this study**.
Haak 2017 (75)	6 months Intensive insulin therapy or CSII	… an event requiring third-party assistance	Four hypoglycaemia serious adverse events were experienced by four participants (three intervention and one control).
Kim 2024 (76)	6 months MDI	Defines *adverse events* as any undesirable medical occurrences, but it does not provide a specific definition for "severe hypoglycaemia"	**No severe hypoglycaemia events** occurred during the study in any of the groups.
Lever 2024 (77)	3 months Using ≥0.2 units/kg/day of insulin (basal and bolus)	… an event requiring assistance from another person	There were **no episodes** of severe hypoglycaemia in either group.
Lind 2024 (40)	12 months 83% basal insulin without prandial insulin, 17% MDI	… "a hypoglycaemic event serious enough to require the help of another person (self-reported)"	There were **no episodes** of severe hypoglycaemia in either group.
Martens 2021 (42) / Aleppo 2021 (66)	8 and 14 months Basal insulin	… an event that required assistance from another person to administer carbohydrates or other resuscitative action	Two severe hypoglycaemic events occurred in one participant in the CGM group, none in the SMBG group.
Yaron 2019 (41)	2.2 months MDI	… events requiring third-party assistance	The study reports overall hypoglycaemic episodes (not specified as severe) based on glucose thresholds of <3.0 mmol/L and 3.0–3.9 mmol/L. e.g., glucose <3.0mmol/L, 4.5% of the

			control group and 3.8% of the intervention group experienced 1 episode, while 4.5% of the control group and 7.7% of the intervention group experienced 2+ episodes.
Non-Randomised controlled trials			
Karter 2021 (78)	12 months before and 12 after baseline index data Insulin-treated patients	Hypoglycaemia events were defined by a primary diagnosis from an emergency department encounter or a principal diagnosis from an inpatient admission using ICD-9-CM or IDC-10-CM codes, indicating severe events requiring medical attention	CGM initiation was associated with a −4.0% reduction in proportion of patients (95% CI, −7.8% to −0.2%; p = 0.04) experiencing hypoglycaemia event rates (ED or hospitalisation). NNT to avoid 1 hypoglycaemic event: 25 (95% CI, 13-476).
Nathanson 2025 (3)	Analysis span over 6,12, and 24 months Insulin-treated therapy, specifically differentiating between those on MDI and those on T2D-B	Severe hypoglycaemia was identified through hospital admissions for hypoglycaemia (based on ICD-10 diagnostic codes). The supplementary materials list "Hypoglycaemia without/with coma"	The event rate for isCGM was 0.17 per 100 person-years, compared to 0.33 per 100 person-years for SMBG users. T2D- MDI compared to SMBG, isCGM users had a 49% lower risk of admission for severe hypoglycaemia (RR 0.51; 95% CI 0.27 to 0.95; p=0.034). The event rate for isCGM was 0.27 per 100 person-years, compared to 0.44 per 100 person-years for SMBG users. T2D-B The study did not find a significant reduction in *hospitalisation* for severe hypoglycaemia in this cohort (RR 0.69; 95% CI 0.31 to 1.44; p=0.305). The event rate for isCGM was 0.18 per 100 person-years, compared to 0.25 per 100 person-years for SMBG users.
Reaven 2023 (79)	12 months before and 12 after baseline index data	Hypoglycaemia events were defined as the first occurrence of an ED or hospital admission if hypoglycaemia was listed as one of the diagnostic codes. A broader definition, including an outpatient blood glucose level <54 mg/dL (<3.0 mmol/L), was used for sensitivity analyses.	The study found no significant difference in *risk of admission* for hypoglycaemia between CGM users and nonusers (HR 0.93; 95% CI 0.74 to 1.16; p=0.52).

BGM: blood glucose monitoring; CGM: continuous glucose monitor; CI: confidence interval; CSII: continuous subcutaneous insulin infusion; ED: emergency department; HbA1c: glycated haemoglobin; HR: hazard ratio; ICD: international classification of disease; isCGM: intermittently scanned continuous glucose monitoring; MDI: multiple day (insulin) injections; mmol/mol: millimoles of glycated haemoglobin per mole of total haemoglobin; NNT: number needed to treat; RR: relative risk; T2D-B: type 2 diabetes treated with basal insulin only; T2D-MDI: Type 2 diabetes treated with multiple daily injections.

2.2.5.3.4 Nocturnal hypoglycaemic events

We defined nocturnal hypoglycaemic events as the number of occurrences where blood glucose levels fell below 3.9 mmol/L during sleep. The events of nocturnal hypoglycaemia, expressed as a rate per 100 person-years, was not reported in the included articles. However, three RCTs (38;42;66;75), provided data on nocturnal hypoglycaemia using alternative metrics, such as the percentage of time spent in hypoglycaemia below defined thresholds (e.g., 3.9 mmol/L) during specific hours (e.g., 23:00 to 06:00), event rates, or the frequency of events (counts) with glucose levels below certain thresholds (e.g., 3.9 or 3.1 mmol/L). The trials defined “nocturnal hypoglycaemia” as occurring over periods of 6, 7, or 8 hours. Table 12 presents an overview of the definitions and metrics used for reporting nocturnal hypoglycaemia.

Table 12. Definitions and metrics of nocturnal hypoglycaemia reported in the included RCTs

Study year	Nocturnal hypoglycaemia period definition	Metrics reported
Beck 2017	Defined as 22:00 to 6:00am (a 8-hour period)	% time <70 mg/dL and % time <60 mg/dL; % time <50 mg/dL, Area Under the Curve (h x mg/dL) of 70 mg/dL
Haak 2017	Defined nighttime as the period from 23:00 to 06:00 (a 7-hour period)	Events per day, time (in hours), Area Under the Curve (h x mg/dL) for different glucose thresholds i.e., 70 mg/dL, 50 mg/dL, 45 mg/dL
Martens 2021 / Aleppo 2021	Defined nighttime as 12:00 AM – 05:59 AM (or 12AM to 6AM) (a 6-hour period)	% time <70 mg/dL and % time <54 mg/dL; hypoglycaemia event rate (per week)*, time in range, coefficient of variation, hyperglycaemia (% time >180, 250, 300 mg/dL, mean glucose mg/dL

*A CGM-measured hypoglycaemic event was defined as at least two sensor values below 54 mg/dL, 15 or more minutes apart, with no intervening values above 54 mg/dL. The end of an event required at least 30 consecutive minutes with a sensor glucose concentration above 70 mg/dL

Time spent in nocturnal hypoglycaemia

Among the outcome measures reported in the RCTs, we synthesised the percentage of time/hours spent in hypoglycaemia for two different thresholds (3.9 mmol/L and 3.1 mmol/L). Challenges for these analyses included differences in how data were reported, such as varying concentration units (mg/dL and mmol/L), discrepancies in metrics (hours vs percentage), and variations in the defined 'nocturnal' time window (6, 7, or 8 hours). Additionally, the RCT by Beck (38) presented data in medians and interquartile ranges (IQR).

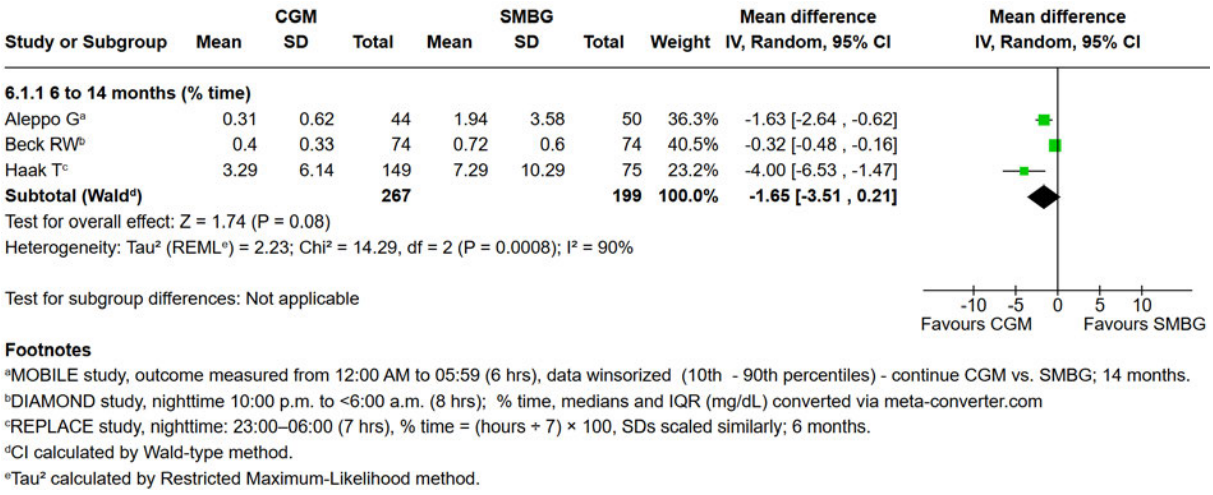
To ensure consistency, we first converted all glucose values to mmol/L, as done in previous analyses, and then standardised time values to percentage time based on the defined nocturnal window (e.g., 7 hours). Medians and IQR were used to estimate means and standard deviations (SD) using the online tool https://meta-converter.com/conversions.

Nocturnal hypoglycaemic events (3.9 mmol/L) reported in RCTs

The meta-analysis reports the effect of CGM versus SMBG on nocturnal hypoglycaemia (as percentage time), across two thresholds: 3.9 mmol/L (see Figure 6) and 3.1 mmol/L (see Figure 7).

The results of the analysis for 3.9 mmol/L were as follows:

Three RCTs (38;66;75) provided data for the 3.9 mmol/L threshold of nocturnal events at the end of the intervention follow-up, ranging from 6 to 14 months. The combined result showed a non-statistically significant difference between CGM and SMBG of -1.65 (95% CI -3.51 to 0.21; 466 participants; $I^2 = 90\%$; p = 0.08; see Figure 6). Heterogeneity in the analysis was explored but remained considerable (analysis not shown), indicating substantial variability among the included studies, which may limit the generalisability of the findings.



Footnotes

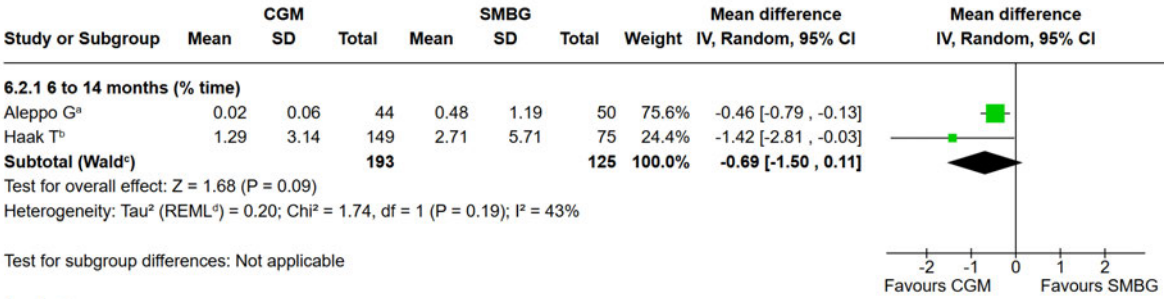
[a]MOBILE study, outcome measured from 12:00 AM to 05:59 (6 hrs), data winsorized (10th - 90th percentiles) - continue CGM vs. SMBG; 14 months.
[b]DIAMOND study, nighttime 10:00 p.m. to <6:00 a.m. (8 hrs); % time, medians and IQR (mg/dL) converted via meta-converter.com
[c]REPLACE study, nighttime: 23:00–06:00 (7 hrs), % time = (hours ÷ 7) × 100, SDs scaled similarly; 6 months.
[d]CI calculated by Wald-type method.
[e]Tau² calculated by Restricted Maximum-Likelihood method.

Figure 6: Percentage of time on nocturnal hypoglycaemia for 3.9 mmol/L threshold at end of intervention

Nocturnal hypoglycaemic events (3.1 mmol/L) reported in RCTs

Results for 3.1 mmol/L were as follows:

Two RCTs (66;75) provided data for the 3.1 mmol/L threshold of nocturnal events at the end of the intervention follow-up, ranging from 6 to 14 months. The combined result showed a non-statistically significant effect of -0.69 (95% CI -1.50 to 0.11; 318 participants; $I^2 = 43\%$; p = 0.09; see Figure 7).



Footnotes

[a]MOBILE study, defined as 6 hours from 12:00 AM – 05:59 AM and <54mg/dL
[b]REPLACE study; defined as 7 hours from 23:00 to 06:00; 55mg/dL. Hours converted to percentage using the formula: (hours ÷ 7) × 100; 6 months.
[c]CI calculated by Wald-type method.
[d]Tau² calculated by Restricted Maximum-Likelihood method.

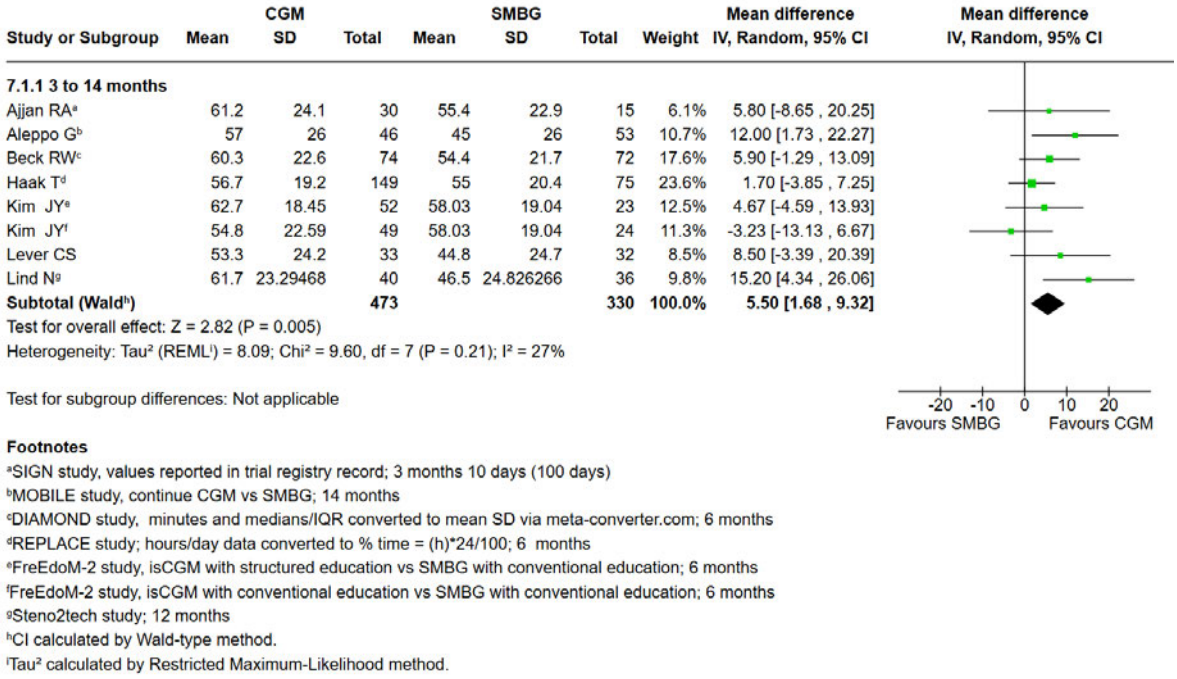
Figure 7: Percentages of time on nocturnal hypoglycaemia for 3.1 mmol/L threshold at end of intervention

2.2.5.4 TIR

We defined TIR as 3.9–10.0 mmol/L. Seven RCTs (38;40;42;66;74-77) provided data for this outcome. Data are presented as percentage time, followed by hours per day.

When data from all RCTs were pooled at the end of the intervention, the overall mean difference in TIR was 5.50% (95% CI: 1.68% to 9.32%; 803 participants; $I^2 = 27\%$; p = 0.005; Figure 8). This indicates that the CGM group had approximately 1 hour and 20 minutes more time in range per day compared to the SMBG group. The length of the interventions ranged from 3 to 14 months.

The MCID for this outcome was set at a 5-percentage point change in TIR. While the point estimate exceeds this threshold, the confidence interval includes values below 5 percentage points, meaning the result suggests the potential for a clinically meaningful difference but does not confirm it with certainty.



Footnotes

[a]SIGN study, values reported in trial registry record; 3 months 10 days (100 days)
[b]MOBILE study, continue CGM vs SMBG; 14 months
[c]DIAMOND study, minutes and medians/IQR converted to mean SD via meta-converter.com; 6 months
[d]REPLACE study; hours/day data converted to % time = (h)*24/100; 6 months
[e]FreEdoM-2 study, isCGM with structured education vs SMBG with conventional education; 6 months
[f]FreEdoM-2 study, isCGM with conventional education vs SMBG with conventional education; 6 months
[g]Steno2tech study; 12 months
[h]CI calculated by Wald-type method.
[i]Tau² calculated by Restricted Maximum-Likelihood method.

Figure 8: Percentage of TIR across RCTs at end of intervention

TIR results at different time points are presented in Appendix 5.

2.2.5.5 TBR

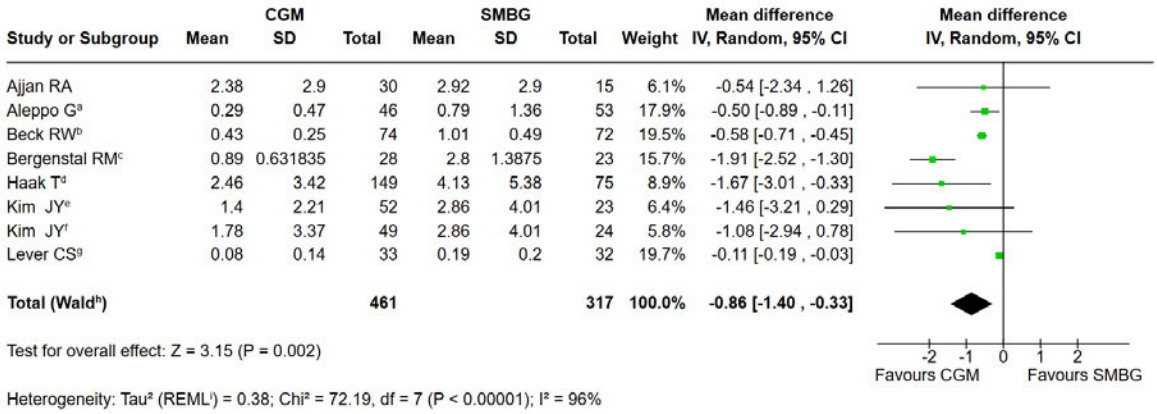
We defined TBR as 3.0–3.8 mmol/L. TBR was analysed separately for two hypoglycaemia thresholds: <3.9 mmol/L and ≤3.0 mmol/L. Nine RCTs (24;38;40-42;66;74-77) provided data for TBR, with one RCT by Yaron (41) focusing on the frequency of hypoglycaemic events, which is also described in Section 2.2.6.2 and Appendix 5.

2.2.5.5.5 TBR <3.9 mmol/L

Seven RCTs (24;38;66;74-77) reported results on TBR <3.9 mmol/L at the end of the intervention follow-up, ranging from 3 to 14 months. The meta-analysis showed a statistically significant reduction in percentage TBR, favouring CGM (MD: -0.86; 95% CI: -1.40 to -0.33; 778 participants; $I^2 = 96\%$; p = 0.002; Figure 9), equivalent to approximately 12 minutes fewer per day in hypoglycaemia. The substantial heterogeneity ($I^2 = 96\%$) warranted further exploration, detailed in Appendix 5.

Clinically important difference of TBR

When no specific MCID was available, we applied a MCID of 0.5 times the median standard deviation of the comparison arms (73), as described in Section 2.1.9. Based on this criterion, the meta-analysis indicated that the mean reduction in TBR favouring CGM exceeded the threshold for clinical importance. However, it should be noted that the confidence interval does not consistently meet the predefined threshold for MCID, introducing some uncertainty regarding the robustness of this finding.



Footnotes

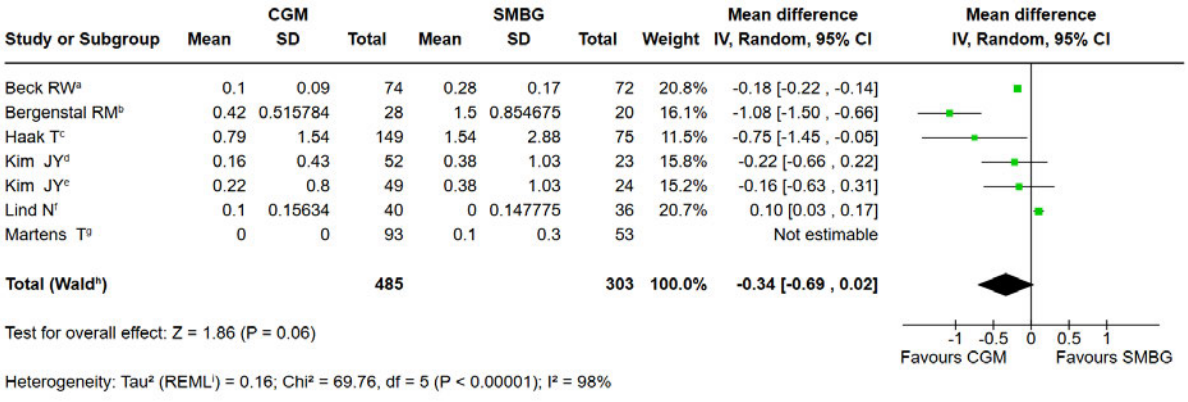
[a]MOBILE study, data reported as winsorized (10th - 90th percentiles) prior to reporting summary statistics; 14 months
[b]DIAMOND study, medians and IQR, transformed to mean and SD via meta-converter.com, and from min to %Time; 6 months
[c]REACT3 study, digital data extracted with WebPlotDigitizer-4.7 for subgroup using insulin, data reported as hypoglycemia rates with SE; 4 months
[d]REPLACE study, h converted to % time; 6 months
[e]FreEdoM-2 study, isCGM with structured education vs SMBG with conventional education; 6 months
[f]FreEdoM-2 study, isCGM with conventional education vs SMBG with conventional education; 6 months
[g]2GO-CGM; authors noted the data were very skewed, medians and IQR transformed via meta-converter.com; 3 months
[h]CI calculated by Wald-type method.
[i]Tau² calculated by Restricted Maximum-Likelihood method.

Figure 9: Percentage of TBR <3.9 mmol/L across RCTs at end of intervention

TBR <3.9 mmol/L results at different time points are presented in Appendix 5

2.2.5.5.6 TBR ≤3.0 mmol/L

Six RCTs (24;38;40;42;75;76) provided data for TBR ≤3.0 mmol/L. When statistically combined, the percentage of TBR was not statistically significant (MD: -0.34; 95% CI: -0.69 to 0.02; 788 participants; p = 0.06, see Figure 10). Due to considerable heterogeneity (I² = 98%), a sensitivity analysis was conducted, see details in Appendix 5.



Footnotes

[a]DIAMOND study, medians and IQR converted via meta-converter.com and min to %; 6 months
[b]REACT3 study; data reported as hypoglycemia rates and SE; 4 months
[c]REPLACE study; h converted to % time; 6 months
[d]FreEdoM-2 study, isCGM with structured education vs SMBG with conventional education; 6 months
[e]FreEdoM-2 study, isCGM with conventional education vs SMBG with conventional education; 6 months
[f]Steno2tech study, authors state TBR was very low for both groups, limiting their ability to assess hypoglycemia; 12 months
[g]MOBILE study, data winsorized at the 10th and 90th percentiles prior reporting; 8 months
[h]CI calculated by Wald-type method.
[i]Tau² calculated by Restricted Maximum-Likelihood method.

Figure 10: TBR ≤3.0 mmol/L across RCTs at end of intervention

TBR <3.0 mmol/L results at different time points are presented in Appendix 5

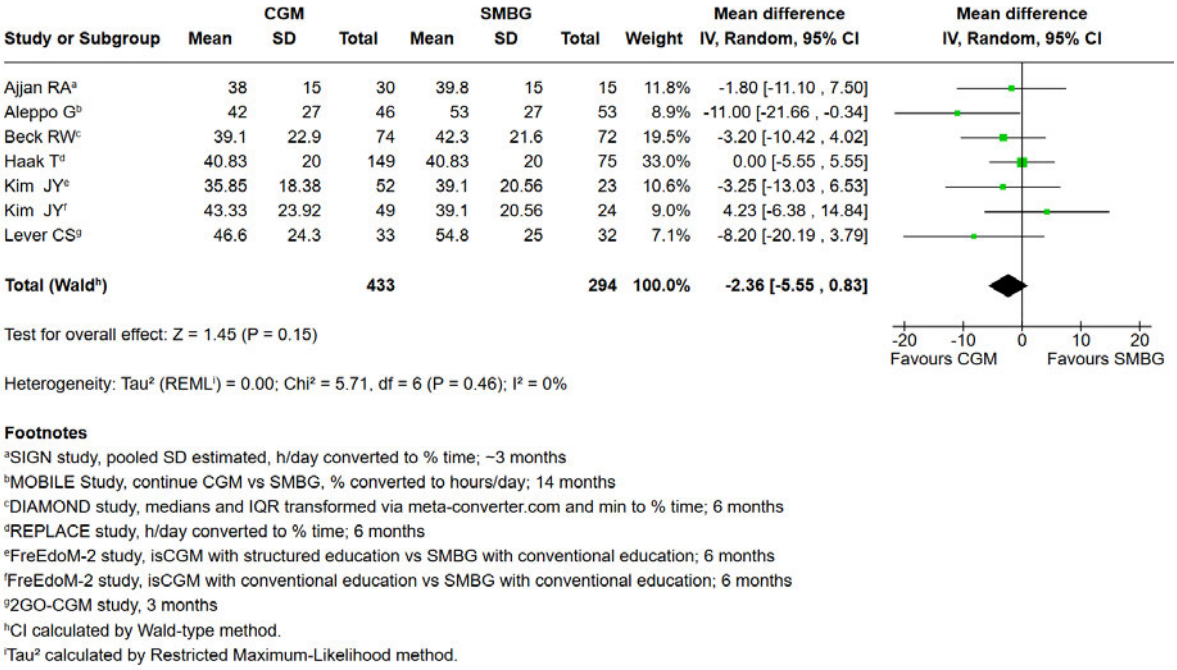
2.2.5.6 TAR

We defined TAR as 10.1–13.9 mmol/L. In one RCT (75), the TAR threshold was set at 13.3 mmol/L, whereas in the remaining RCTs, it was set at 13.9 mmol/L.

TAR was analysed separately for two glucose thresholds: >10.0 mmol/L and >13.0 mmol/L (hours/day). The results are described below.

2.2.5.6.7 TAR >10.0 mmol/L

Six RCTs (38;66;74-77) provided data for TAR >10.0 mmol/L. The overall percentage time mean difference for TAR was -2.36 (95% CI: -5.55 to 0.83; 727 participants; I^2 = 0%; p = 0.15; see Figure 11), equivalent to 34 minutes per day less time above range. This suggests a trend towards a reduction in TAR >10.0 mmol/L in the CGM group compared to the SMBG group; however, the confidence interval indicates that this difference was not statistically significant.



Footnotes

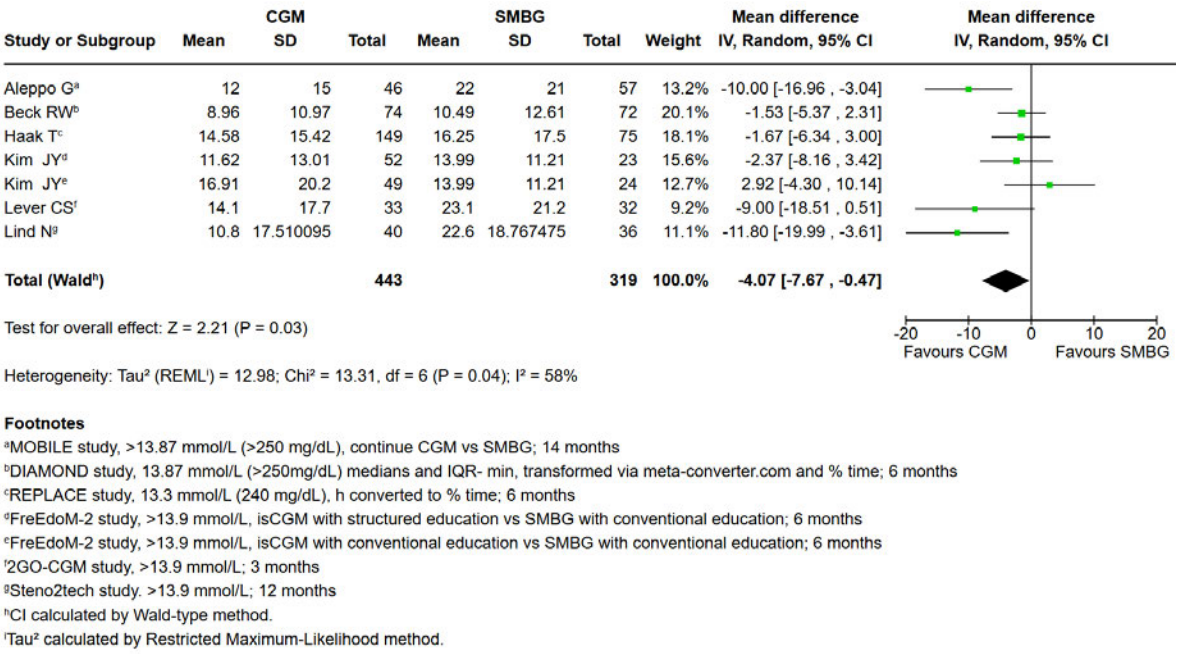
[a]SIGN study, pooled SD estimated, h/day converted to % time; ~3 months
[b]MOBILE Study, continue CGM vs SMBG, % converted to hours/day; 14 months
[c]DIAMOND study, medians and IQR transformed via meta-converter.com and min to % time; 6 months
[d]REPLACE study, h/day converted to % time; 6 months
[e]FreEdoM-2 study, isCGM with structured education vs SMBG with conventional education; 6 months
[f]FreEdoM-2 study, isCGM with conventional education vs SMBG with conventional education; 6 months
[g]2GO-CGM study, 3 months
[h]CI calculated by Wald-type method.
[i]Tau² calculated by Restricted Maximum-Likelihood method.

Figure 11: Analysis of TAR >10 mmol/L across RCTs at end of intervention

TAR >10 mmol/L results at different time points are presented in Appendix 5

2.2.5.6.8 TAR >13.0 mmol/L

Six RCTs (38;40;66;75-77) provided data for TAR >13.0 mmol/L. The overall percentage time mean difference for TAR >13.0 mmol/L was -4.07 (95% CI: -7.67 to -0.47; 762 participants; I^2 = 58%; p = 0.03; Figure 12), indicating a significant reduction in TAR >13.0 mmol/L in the CGM group compared to the SMBG group. This corresponds to approximately 59 minutes per day less TAR (>13.0 mmol/L) in the CGM group. However, an I^2 of 58% indicates moderate to substantial heterogeneity. This was explored with a sensitivity analysis, detailed in Appendix 5.



Footnotes

[a]MOBILE study, >13.87 mmol/L (>250 mg/dL), continue CGM vs SMBG; 14 months
[b]DIAMOND study, 13.87 mmol/L (>250mg/dL) medians and IQR- min, transformed via meta-converter.com and % time; 6 months
[c]REPLACE study, 13.3 mmol/L (240 mg/dL), h converted to % time; 6 months
[d]FreEdoM-2 study, >13.9 mmol/L, isCGM with structured education vs SMBG with conventional education; 6 months
[e]FreEdoM-2 study, >13.9 mmol/L, isCGM with conventional education vs SMBG with conventional education; 6 months
[f]2GO-CGM study, >13.9 mmol/L; 3 months
[g]Steno2tech study. >13.9 mmol/L; 12 months
[h]CI calculated by Wald-type method.
[i]Tau² calculated by Restricted Maximum-Likelihood method.

Figure 12: Analysis of TAR >13.0 mmol/L across RCTs at end of intervention

Clinically important difference of TAR

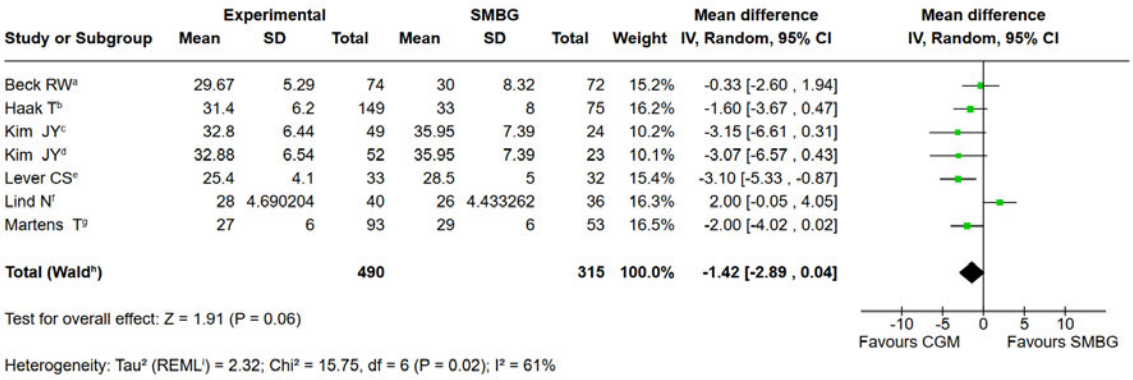
When no specific MCID was available, we applied a MCID of 0.5 times the median standard deviation of the comparison arms (73), as previously described. The MD of -4.07 exceeds this threshold, suggesting a clinically meaningful reduction in TAR (>13.0 mmol/L) in the CGM group compared to the SMBG group. However, the lower bound of the 95% CI (-0.47) does not exceed the predefined MCID threshold, introducing some uncertainty regarding the robustness of the observed reduction.

TAR >13.0 mmol/L results at different time points are presented in Appendix 5.

2.2.5.7 GV

We defined GV as fluctuations in blood glucose levels, with the recommended target being a coefficient of variation (CV) of 36% or lower (%CV, target ≤36%) (48).

Six RCTs (38;40;42;75-77) provided data for GV and were included in the meta-analysis. The results showed no statistically significant reduction in GV in the CGM group compared to the SMBG group. The overall mean difference was -1.42 (95% CI: -2.89 to 0.04; 805 participants; $I^2 = 61\%$; $p = 0.06$; see Figure 13). Heterogeneity was moderate to substantial ($I^2 = 61\%$). We therefore conducted a sensitivity analysis, detailed in Appendix 5.



Footnotes

[a]DIAMOND study, medians and IQR converted based on the assumption of approximate normality via https://meta-converter.com/conversions/mean-sd-iqr., 6 months
[b]REPLACE study; 6 months
[c]FreEdoM-2 study, isCGM with conventional education vs SMBG with conventional education: 6 months
[d]FreEdoM-2 study, isCGM with structured education vs SMBG with conventional education; 6 months.
[e]2GO-CGM study; 3 months
[f]Steno2tech study, data converted to %; 12 months
[g]MOBILE Study (CGM vs BGM); number of participants reflect participants with sufficient CGM data at the 8-month visit; 8 months
[h]CI calculated by Wald-type method.
[i]Tau² calculated by Restricted Maximum-Likelihood method.

Figure 13: Analysis of GV across RCTs at end of intervention

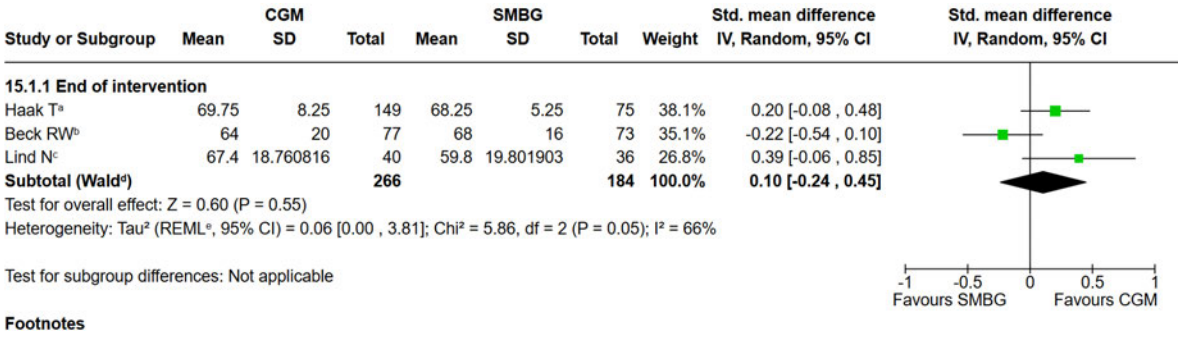
The MD of -1.42 suggests that, on average, the CGM group experienced a 1.42 percentage point reduction in CV compared to the SMBG group. However, this result was not statistically significant. Notably, across the included studies, the CGM groups consistently reported mean GV values well below the 36% threshold (ranging from 25.4% to 32.88%), while the SMBG groups often approached the upper limit of the recommended target (up to 35.95%). Even a modest additional reduction of approximately 1.5% with CGM could play an important role in helping individuals remain safely below the 36% cutoff.

2.2.5.8 Quality of life

We defined QoL across overall and psychological subdomains, incorporating both disease-specific PROMS and general measures (e.g., EQ-5D).

Three RCTs (38;40;75) reported QoL using different instruments: one used the EuroQol 5 Dimensions (EQ-5D) and the World Health Organization Five Well-Being Index (WHO-5) (38), another used the Short Form Health Survey -36 items (SF-36) and WHO-5 (40), and the third applied the Diabetes Quality of Life (DQoL) scale (75). To enable quantitative synthesis, the WHO-5 Well-Being Index was selected as the common metric. This decision allowed the combination of two of the three studies that reported overlapping WHO-5 data, maximising the sample size and ensuring consistency of measurement across datasets. The DQoL data from the third study were retained, with the score inverted (multiplied by -1) before pooling to align with the direction of the other instruments. Consequently, EQ-5D and SF-36 outcomes were excluded from the meta-analysis to prevent heterogeneity introduced by incomparable scales.

The overall QoL results indicated a standardised mean difference (SMD) of 0.1 higher (95% CI: -0.24 to 0.45; 450 participants; $I^2 = 66\%$; $p = 0.55$), suggesting no significant impact of CGM on QoL (see Figure 14). The substantial heterogeneity ($I^2 = 66\%$) indicated variability across studies, prompting us to conduct a sensitivity analysis, detailed in Appendix 5.



Footnotes

[a]DIAMOND study, WHO-5 total score, scale of 0-5 over the past 2 weeks (scale 0-25) - higher scores = better quality of life; WHO-5 scores reported by Beck were originally presented as raw totals. For consistency with Lind, these have been converted to percentage scores (range: 0–100) by multiplying the mean and SD by 4.
[b]REPLACE study, DQoL - total score -scores range from 1 to 5, high scores = dissatisfaction, frequent impact, or frequent worry. Inverted score (6-original mean), so higher values indicate better quality of life. These inverted scores were then linearly transformed to a 0–100 scale using the formula: (score – 1) × 25, for consistency with WHO-5. Data extracted using WebPlotDigitizer-4.7.
[c]Steno2tech study; 12 months

Figure 14: Overall QoL across RCTs at end of intervention

2.2.5.9 Diabetes-related late vascular complications

Diabetes-related late vascular complications included conditions such as nephropathy, retinopathy, neuropathy, coronary heart disease, peripheral vascular disease, and stroke.

2.2.5.9.9 Results from the RCTs

Evidence for diabetes-related late vascular complications in the included RCTs was limited. Two RCTs, Yaron (41) and Bergenstal (24), reported no adverse events, while the three-arm RCT by Kim (76) reported a single stroke in the comparison group. The results of three RCTs (40;42;66;77), are presented in a forest plot to provide a graphical representation of the findings (see Figure 15). The effect estimates showed no significant differences between the CGM and SMBG groups.

For stroke (8 and 12 months), the OR was 1.15 (95% CI: 0.14 to 9.21; 251 participants; $I^2 = 0\%$; p = 0.9) based on data from Lind (40) and Martens (42).

For arterial stenosis at 14 months, the OR was 3.29 (95% CI: 0.13 to 82.43; 110 participants; p = 0.47) as reported by Aleppo (66).

Arteriosclerotic heart disease at 8 months showed an OR of 1.55 (95% CI: 0.06 to 38.52; 175 participants; p = 0.79) based on Martens (42).

Peripheral vascular disease, using necrosis of toes as a surrogate outcome at 3 months, had an OR of 0.31 (95% CI: 0.01 to 7.98; 65 participants; p = 0.48) as reported by Lever (77).

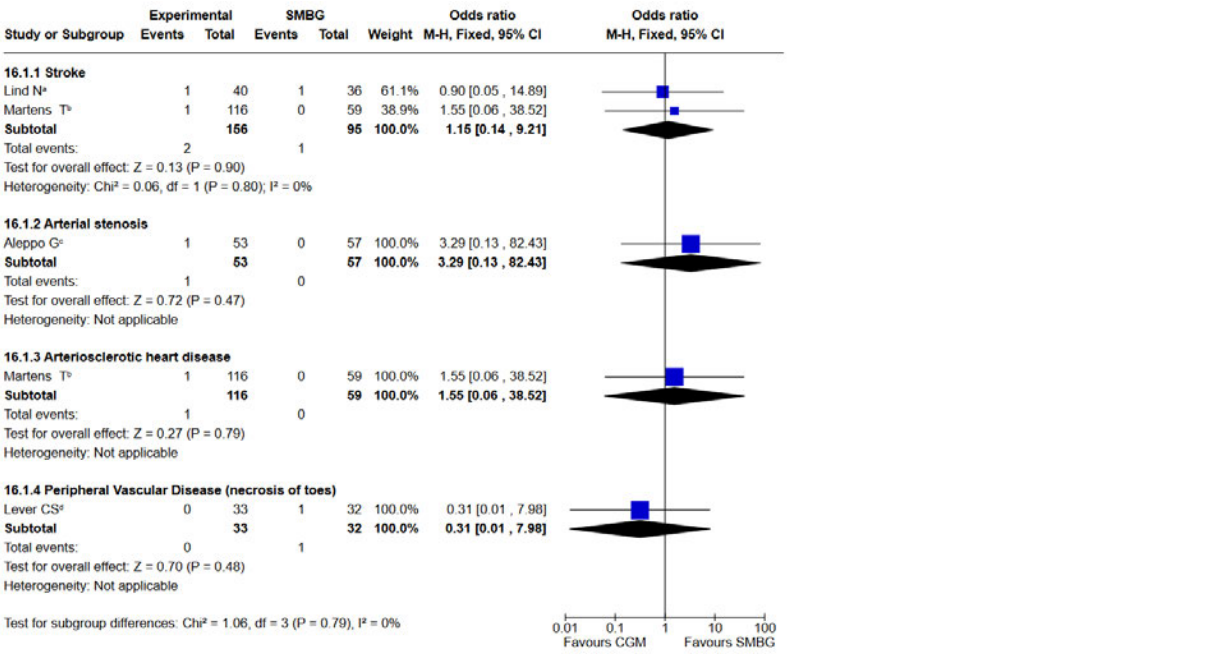
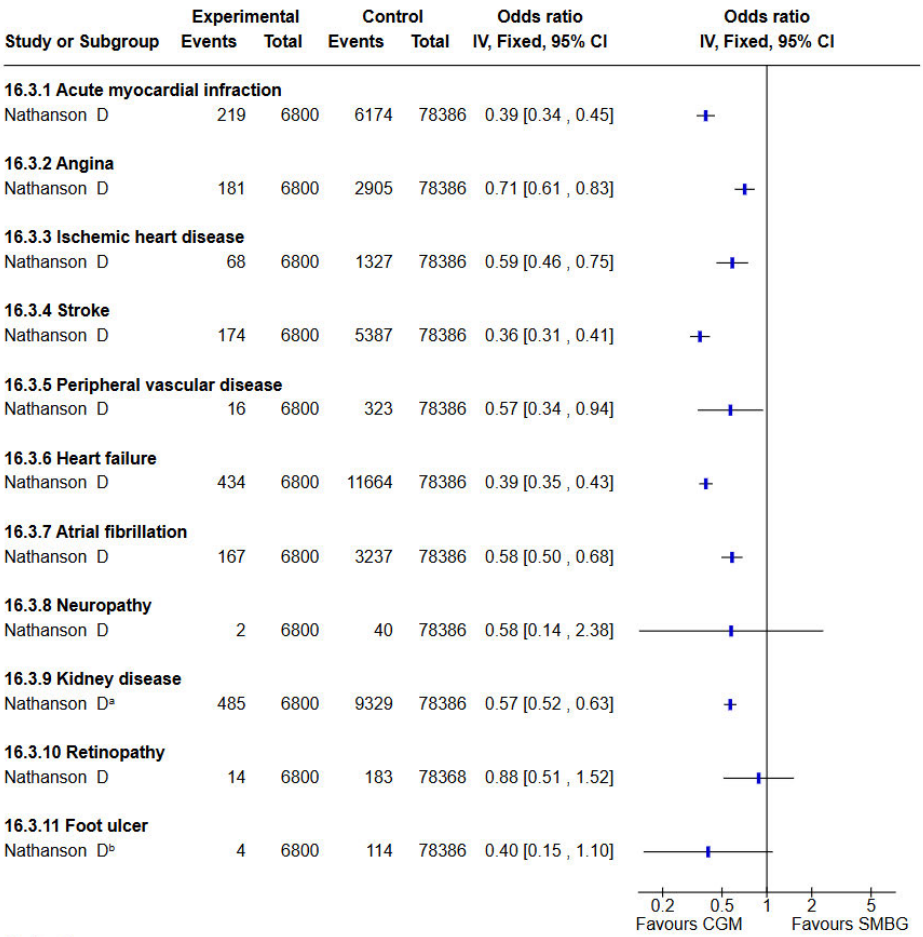


Figure 15: Diabetes-related late vascular complications across RCTs

2.2.5.9.10 Results from non-RCTs

Two non-RCTs (Karter (78) and Reaven (79)) did not provide specific information on diabetes-related late vascular complications as a measured outcome. Instead, the authors focused on acute metabolic events, such as hypoglycaemia and hyperglycaemia requiring urgent care, as well as changes in HbA1c.

Nathanson (3) utilised hospital data for various diabetes-related complications sourced from the Swedish National Patient Register. The findings were presented for all adults with T2D using isCGM, as well as for two subgroups: T2D-MDI and T2D-B. We present these data as odds ratio (OR) in Figure 16.



Footnotes

[a]Nephropathy was included as an outcome in the PICO, rather than specifically kidney disease.

[b]Foot ulcer was not included as a separate outcome in the PICO. However, foot ulcers may be associated with neuropathy and/or peripheral vascular disease .

Figure 16: Diabetes-related late vascular complications derived from non-RCT data

Diabetes-related late vascular complications for individuals with T2D on MDI

Results of isCGM users compared to SMBG in the T2D-MDI cohort (3) demonstrated the following:

- A significantly lower relative risk (RR) of admission for stroke (RR: 0.54; 95% CI: 0.39 to 0.73; $p < 0.001$).
- A significantly lower RR of admission for acute non-fatal myocardial infarction (RR: 0.75; 95% CI: 0.57 to 0.99; $p = 0.047$).
- No statistically significant RR for hospital admissions due to angina (RR: 1.37; 95% CI: 1.00 to 1.87; $p = 0.051$).
- No statistically significant change in RR for ischaemic heart disease, peripheral vascular disease, heart failure, kidney disease (nephropathy), retinopathy, or foot ulcer. Neuropathy had insufficient events for analysis.

Diabetes-related late vascular complications for T2D patients on basal insulin with isCGM

Results of isCGM users compared to SMBG in the T2D-B cohort (3) demonstrated the following:

- A significantly lower RR of admission for heart failure (RR: 0.63; 95% CI: 0.46 to 0.87; $p = 0.006$).
- A significantly increased RR of admission for angina (RR: 1.75; 95% CI: 1.24 to 2.47; $p = 0.002$).

- No statistically significant change in RR for stroke, acute non-fatal myocardial infarction, ischaemic heart disease, peripheral vascular disease, kidney disease (nephropathy), retinopathy, or neuropathy.
- Foot ulcer had insufficient events for analysis.

2.2.5.10 Mortality

None of the full-text publications reported data on mortality. However, information available in some trial registry records indicated that mortality was listed as a study endpoint. We documented this discrepancy under the risk of bias domain for selective reporting. Specifically, the trial registries for Ajjan (74), Bergenstal (24), and Haak (75) included mortality as an outcome, yet none of the corresponding publications reported these data. In all cases, the results posted in the trial registries indicated that there were no deaths in either study group.

2.2.5.11 Adverse events associated with the CGM device

Adverse events associated with the CGM device included issues such as contact dermatitis, hypersensitivity reactions, scarring, lipodystrophy, and false low glucose readings. All nine RCTs reported on adverse events associated with the device. The findings were as follows:

Three RCTs reported no adverse events. Beck (38) and Bergenstal (24) specified that reportable adverse events included “all device or study-related adverse events.” Yaron (41), however, did not provide details beyond a general statement indicating no serious adverse events.

The safety analysis by Ajjan (74) included all participants screened and enrolled, for whom at least one attempt was made to insert the device. The authors reported that 48 out of 56 participants (87.3%) experienced sensor insertion site symptoms but did not provide a breakdown of specific events.

One device-related adverse event was reported by Lever (77) among all participants. This involved a minor skin reaction to the sensor adhesive, which required antihistamine treatment.

Kim (76) reported one device adhesion problem in one of the intervention groups.

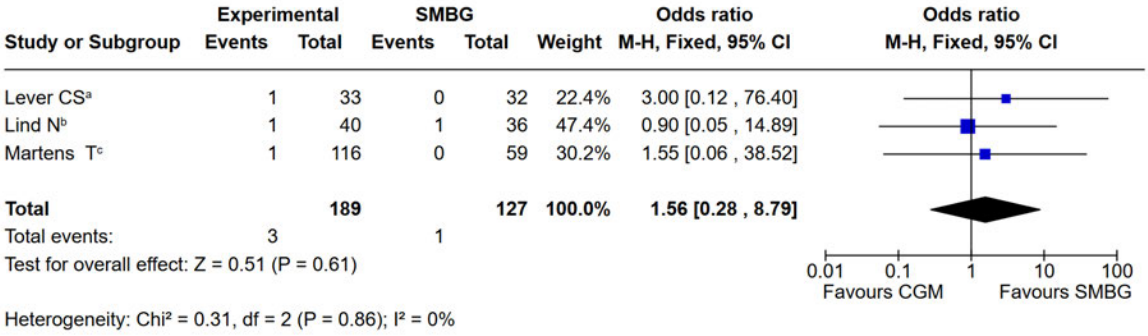
In Haak (75), device-related adverse events in the intervention group were categorised as sensor-adhesive reactions. Six participants (4.0%) reported a total of nine device-related events. The severity of these events was as follows: 2 severe, 6 moderate, and 1 mild. Specific events included erythema and itching, sensor insertion site reactions, sensor site allergic reactions, necrosis at the sensor insertion site, infection at the sensor site (two events), rash at the sensor site (two events), and sensor allergy. No device-related adverse events were reported in the control group.

Across the MOBILE trial (Martens (42) and Aleppo (66)), five non-serious adverse events were reported in the CGM group. These included two cases of bruising, one case of itching, and two cases of rash.

Two device-related adverse events were reported by Lind (40) across all participants. One participant in the CGM group experienced a skin reaction (rash) after the removal of the first blinded CGM, while one participant in the SMBG group also experienced a skin reaction (rash) after the removal of the first blinded CGM.

Skin lesions or reactions

Three RCTs (40;42;77) reported on skin lesions or reactions. We summarised these findings in a meta-analysis. The results showed no statistically significant difference between the groups (OR 1.56, 95% CI 0.28 to 8.79, p=0.61, I^2 = 0%, 316 participants; see Figure 17).



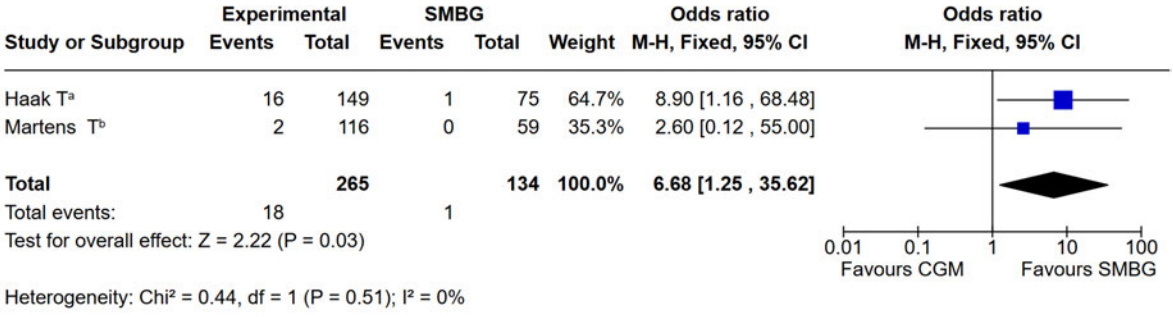
Footnotes

[a]2GO-CGM study, minor skin reaction to sensor adhesive, which required antihistamine treatment; 3 months
[b]Steno2tech study. Skin reaction (rashes) after removal of the first blinded CGM); baseline 10 days of blinded CGM wear in both group
[c]MOBILE study, skin lesion; 8 months

Figure 17: Skin lesions or reactions reported across RCTs

Rash

Two RCTs reported on rash at or near the sensor site. The results indicated a statistically significant difference between the groups, favouring the control group (OR 6.68, 95% CI 1.25 to 35.62, p=0.03, I^2 = 0%, 399 participants; see Figure 18). However, the wide confidence interval (1.25 to 35.62) suggests substantial uncertainty in the effect estimate, likely due to the relatively small number of events (18 in the CGM group and 1 in the control group). This underscores the need for caution when interpreting the results, as the true effect may vary considerably.



Footnotes

[a]REPLACE study, CGM 6 months, BGM 4 weeks masked use
[b]MOBILE study; 8 months

Figure 18: Rash reported across RCTs

2.2.5.12 Mental health outcomes associated with the CGM device

The mental health outcome included device-related anxiety, depression, distress, and related conditions.

Three RCTs (38;40;75) reported mental health outcome, using the Diabetes Distress Scale, where lower scores indicate less distress and higher scores reflect greater distress. Additionally, one of these RCTs (40) assessed fear of hypoglycaemia using the Hypoglycaemia Fear Survey-II at 6 and 12 months, where lower scores indicate less fear and higher scores reflect greater fear of hypoglycaemia.

2.2.5.12.11 Diabetes Distress Scale (Overall)

At 6 months, the results for the mental health outcome measured using the Diabetes Distress Scale showed no statistically significant differences between CGM and control groups (38;40;75) (MD: -0.11; 95% CI: -0.23 to 0.00; p = 0.06; I^2 = 44%; 450 participants; see Figure 19). Similarly, at 12 months, no

statistically significant difference was observed in one RCT (40), (MD: -0.40; 95% CI: -0.81 to 0.01; 76 participants; see Figure 19).

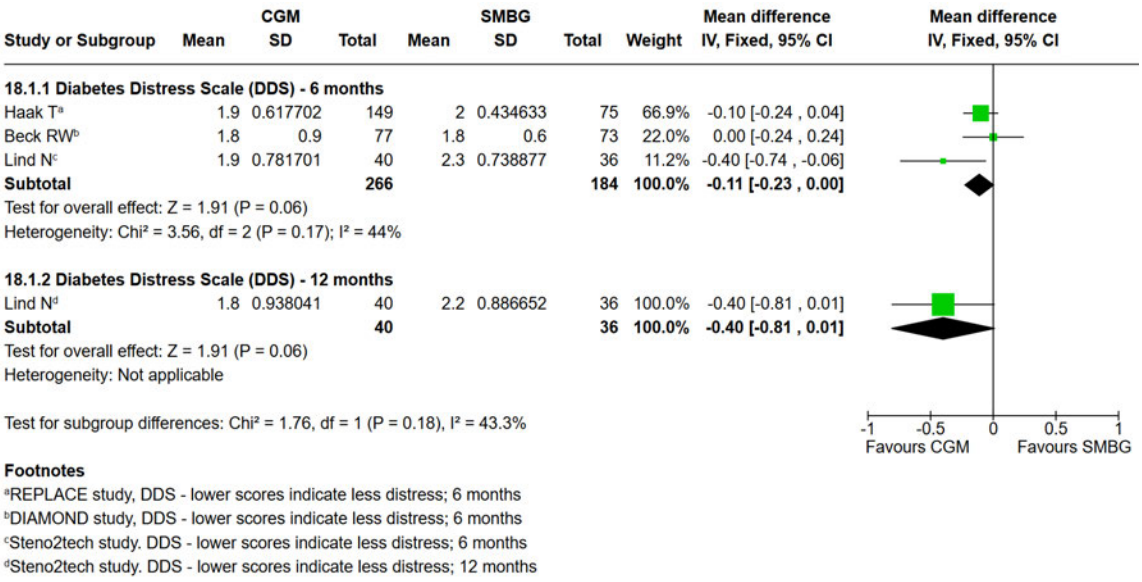


Figure 19: Overall mental health outcomes across RCTs at 6 and 12 months

2.2.5.12.12 Diabetes Distress Scale – Emotional Burden

Two RCTs reported on the Diabetes Distress Scale – Emotional Burden. At 6 months, there was no statistically significant difference between the intervention and control groups (MD: -0.08; 95% CI: -0.37 to 0.21; I² = 46%; 374 participants; 2 studies; see Figure 20).

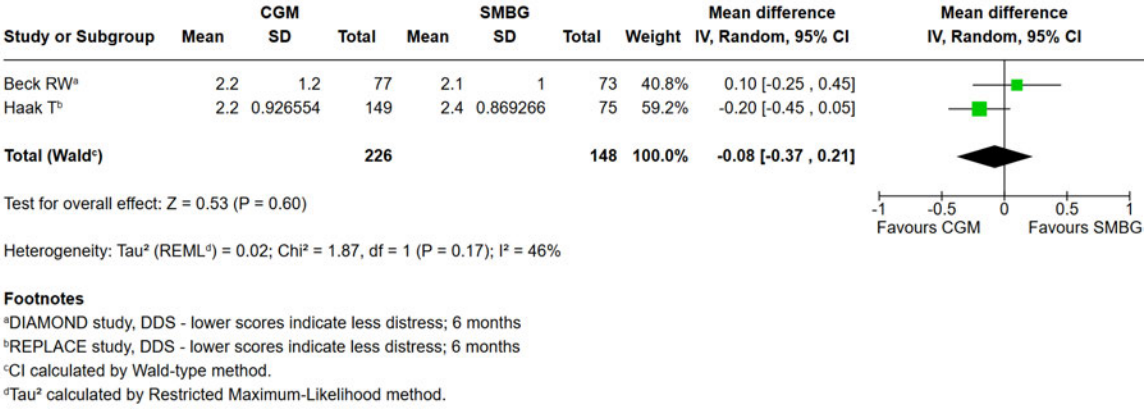


Figure 20: Diabetes Distress Scale – Emotional burden

2.2.5.12.13 Diabetes Distress Scale – Interpersonal Distress

Two RCTs (38;75) reported on the Diabetes Distress Scale – Interpersonal Distress. At 6 months, there was no statistically significant difference between the intervention and control groups (MD: -0.06; 95% CI: -0.25 to 0.13; I² = 0%; 374 participants; see Figure 21).

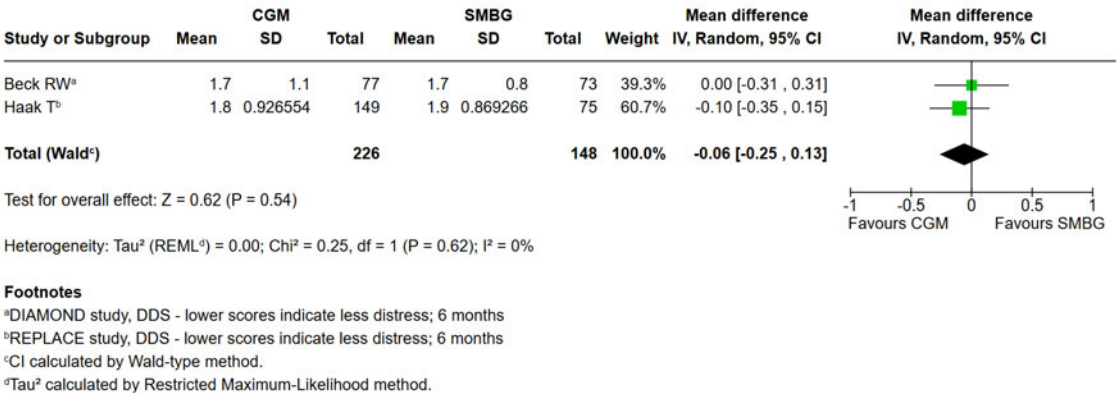


Figure 21: Diabetes Distress Scale – Interpersonal Distress

2.2.5.12.14 Hypoglycaemia Fear Survey-II (HFS-II)

One RCT (40) reported on hypoglycaemia fear. At 6 and 12 months, there was no statistically significant difference between CGM and control (6 months: MD: -0.70; 95% CI: -3.23 to 1.83, and 12 months: MD: -0.30; 95% CI: -2.68 to 3.28; 76 participants; see Figure 22).

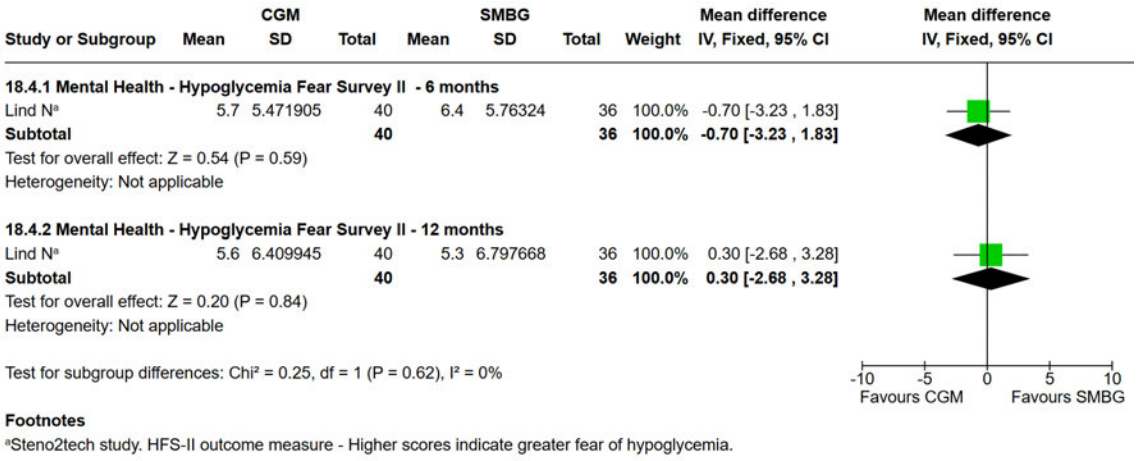


Figure 22: Hypoglycaemia Fear Survey-II

2.2.5.13 Assessment of effectiveness of CGM in predefined subgroups

The commissioner tasked NOMA with conducting subgroup analyses for insulin-treated T2D populations previously identified as particularly well-suited for CGM use. These subgroups are described in Section 1.5, and the results regarding these populations are summarised below.

2.2.5.13.15 *Individuals with T2D on multiple daily injections (MDI) with rapid-acting insulin who continue to experience persistent challenges with hypoglycaemia despite attempts to adjust insulin doses*

None of the included studies specifically focused on participants with T2D on MDI with rapid-acting insulin who continue to experience persistent challenges with hypoglycaemia despite attempts to adjust insulin doses. However, six RCTs (38;41;74-77) and one non-RCT (3) included participants on either MDI, intensive insulin therapy, or continuous subcutaneous insulin infusion (CSII).

As summarised in Table 13, the RCTs primarily investigated populations with suboptimal or poorly controlled T2D as their main cohorts. A key finding across these studies was that the observed improvements in glycaemic control in these populations were achieved without an increased risk of

hypoglycaemia (24;38;40-42;66;74-77). Table 13 provides an overview of the eligibility criteria and baseline HbA1c values of the RCTs.

Table 13. HbA1c parameters for study inclusion and baseline profile

Author year	Hb1Ac inclusion criteria	Baseline HbA1c Mean HbA1c ± SD mmol/mol (%)	Other
Ajjan 2016	The inclusion criteria specified an HbA1c between 58 and 108 mmol/mol (7.5% and 12.0%).	CGM group 76.5 ± 15.0 mmol/mol (9.2% ± 1.4%), SMBG group, 77.4 ± 13.7 mmol/mol (9.2% ± 1.3%).	Focus on individuals receiving MDI, typically indicating poorly controlled diabetes
Beck 2017	Eligibility criteria defined the study population as having HbA1c levels between 58 to 86 mmol/mol (7.5% to 10%)	CGM group was 76.4 ± 14.1 mmol/mol (9.1% ± 1.3%), and SMBG group 74.8 ± 13.9 mmol/mol (8.9% ± 1.2%)	The focus is on individuals receiving MDI, typically indicating poorly controlled diabetes.
Bergenstal 2022	Inclusion criteria specified uncontrolled T2D defined as HbA1c 53 mmol/mol (≥7.0%)	CGM Group 66 ± 13.1 mmol/mol (8.19% ± 1.2%), and SMBG group 62 ± 8.63 mmol/mol (7.85% ± 0.79%)	
Haak 2017	Inclusion criteria stipulated an HbA1c level between 58 and 108 mmol/mol (7.5% and 12.0%).	CGM group 72.0 ± 10.6 mmol/mol (8.7% ± 0.97%) and SMBG group 73.5 ± 11.3 mmol/mol (8.8% ± 1.04%)	The study specifies intensive insulin therapy
Kim 2024	Inclusion criteria: HbA1c level of 58 to 97 mmol/mol (7.5% to 12%)	The overall weighted baseline HbA1c for the T2D cohort was 69 mmol/mol (8.5%)	Individuals with MDI or an insulin pump for 12 weeks or more
Lever 2024	Inclusion: adults with T2D who had elevated HbA1c ≥64 mmol/mol (8.0%)	CGM group: 85 ± 18 mmol/mol (10.0% ±1.7%) SMBG group: 81 ± 12 mmol/mol (9.6% ±1.1%)	The study aimed at high-risk individuals.
Lind 2021	Inclusion: participants were included if their HbA1c was ">58 mmol/mol (7.5%)	The median baseline HbA1c for the overall cohort was 67 mmol/mol (8.3%).	Subgroup analysis planned for subgroups with baseline HbA1c ≥8.5%, ≥9.0%, ≥9.5%, ≥10.0% but not reported
Martens 2021 / Aleppo 2021	Inclusion specified HbA1c of 62 mmol/mol to 102 mmol/mol (7.8% to 11.5%). The study states its focus on adults with "poorly controlled type 2 diabetes."	The mean HbA1c for the overall cohort at baseline (initial randomization) was 76 mmol/mol (9.1% ± 0.9%).	Additional subgroups changes in HbA1c are reported based on their baseline HbA1c values: "≥8.5%", "≥9.0%", "≥9.5%", and "≥10.0%
Yaron 2019	Inclusion: HbA1c values of 58 to 86 mmol/mol (7.5%-10%), later slightly expanded (due to recruitment and time constraints) to 57–88 mmol/mol (7.4% – 10.2%).	CGM group: 71 ± 9.5 mmol/mol (8.6% ± 0.87%) SMBG group: 68 ± 8.1 mmol/mol (8.3% ± 0.74%)	Focus on individuals receiving MDI, typically indicating poorly controlled diabetes

SMBG: self-monitoring of blood glucose; CGM: continuous glucose monitoring; HbA1c: haemoglobin A1c; MDI: multiple day injections; mmol/mol: millimoles per mole; SD: standard deviation; T2D: type 2 diabetes.

2.2.5.13.16 Individuals with T2D on insulin therapy who have experienced more than one episode of severe hypoglycaemia in the past year.

None of the included studies specifically focused on participants with T2D on insulin therapy who have experienced more than one episode of severe hypoglycaemia.

2.2.5.13.17 Individuals with T2D on insulin therapy whose profession involves significant risks if hypoglycaemia occurs.

None of the included studies specifically focused on participants with T2D on insulin therapy whose profession involves significant risks if hypoglycaemia occurs.

2.2.5.13.18 Younger individuals with T2D on insulin therapy who have intellectual disabilities.

None of the included studies specifically focused on participants with T2D on insulin therapy who have intellectual disabilities.

2.2.5.13.19 Women with T2D using MDI of insulin, during preconception planning and throughout pregnancy. Continuous use may also be considered during the postpartum period if the MDI regimen is maintained and there is a risk of hypoglycaemia.

None of the included studies specifically focused on women with T2D using MDI of insulin, during preconception planning, throughout pregnancy, or on CGM use during the postpartum period when an MDI regimen is maintained and the risk of hypoglycaemia persists.

2.2.6 GRADE – assessment of certainty in the evidence

We assessed the certainty in the evidence using the GRADE framework. Main outcomes are presented in Table 14. However, the full assessment can be found in Appendix 6.

Table 14: SoF table of CGM compared to SMBG

Outcomes	Expected absolute effects (95% CI)		No of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with SMBG	Risk with CGM			
HbA1c	NA	MD 2.19 lower (3.92 lower to 0.47 lower)	964 (9 RCTs)	⊕⊕⊕◯ MODERATE [a]	Did not reach MICD of 5.5 mmol/mol
HbA1c	NA	DiD_1: -6.12, 95% CI, -7.87 to -4.48 mmol/mol, 12 months DiD_2: −3.83, 95%CI −4.37 to -3.39 mmol/mol, 12 months DiD_3: T2D-MDI -3.6, 95%CI -4.6 to -2.5 and T2D-B -3.7, 95%CI -4.3 to -3.1, mmol/mol, 24 months	(3 non-RCTs)	⊕⊕◯◯ LOW [b]	Results not pooled. Difference in Difference (DiD) reported for each study. Only one study (Karter 2021) reached the predefined MICD of 5.5 mmol/mol. However, the authors emphasise that this outcome should be regarded as exploratory evidence.
Severe hypoglycaemic events	NA	RR 1.71 (0.44 to 6.66), 6 more per 1000 (from 5 fewer to 46 more)	614 (3 RCTs in meta-analysis) 532 (5 RCTs narratively described)	⊕◯◯◯ VERY LOW [a,g]	*No severe hypoglycaemia*, defined as "requiring third-party assistance," was reported in 5 RCTs
Severe hypoglycaemic events	NA	Karter:4% event rate drop, 95% CI, −7.8% to −0.2%, p = 0.04. Reaven: HR 0.93; 95% CI 0.74 to 1.16, p=0.52. Nathanson: T2D-MDI RR 0.51; 95% CI 0.27 to 0.95; p=0.034, T2D-B: RR 0.69; 95% CI 0.31 to 1.44; p=0.305	165,025 (3 non-RCTs)	⊕◯◯◯ VERY LOW [b,c,f]	Two studies reported statistically significant reductions in severe hypoglycaemia, while one study found no statistically significant difference
Time In Range 3.9-10.0 mmol/L	NA	MD 5.5% higher (1.68 higher to 9.32 higher)	803 (7 RCTs)	⊕⊕⊕◯ MODERATE [a]	Length ranged from 3 to 14 months
Time Below Range <3.9 mmol/L	NA	MD 0.86 lower (1.4 lower to 0.33 lower)	778 (7 RCTs in meta-analysis) 101 (1 RCT narratively described)	⊕◯◯◯ VERY LOW [a,d]	One RCT examined hypoglycaemia frequency and is described narratively.

Outcomes	Expected absolute effects (95% CI)		No of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with SMBG	Risk with CGM			
Time Below Range <3.0 mmol/L	NA	MD 0.34 lower (0.69 lower to 0.02 higher)	788 (6 RCTs)	⊕◯◯◯ VERY LOW [a,d]	No statistically significant difference
Time Above Range >10.0 mmol/L	NA	MD 2.36 lower (5.55 lower to 0.83 higher)	727 (6 RCTs)	⊕⊕⊕◯ MODERATE [a]	No statistically significant difference
Time Above Range >13.3 mmol/L	NA	MD 4.07 lower (7.67 lower to 0.47 lower)	762 (6 RCTs)	⊕⊕◯◯ LOW [a,c]	-
Quality of life	NA	SMD 0.1 higher (0.24 lower to 0.45 higher)	450 (3 RCTs)	⊕⊕◯◯ LOW [a,c]	No statistically significant difference
Diabetes-related late vascular complications - stroke	NA	OR 1.15 (0.14 to 9.21) 2 more per 1,000 (from 9 fewer to 79 more)	251 (2 RCTs)	⊕⊕◯◯ LOW [a,g]	No statistically significant difference
Diabetes-related late vascular complications - arterial stenosis	NA	OR 3.29 (0.13 to 82.43) 0 fewer per 1,000 (from 0 fewer to 0 fewer)	110 (1 RCT)	⊕◯◯◯ VERY LOW [a,g]	No statistically significant difference
Diabetes-related late vascular complications - arteriosclerotic heart disease	NA	OR 1.55 (0.06 to 38.52) 0 fewer per 1,000 (from 0 fewer to 0 fewer)	175 (1 RCT)	⊕◯◯◯ VERY LOW [a,g]	No statistically significant difference
Diabetes-related late vascular complications - peripheral vascular disease (necrosis of toes)	NA	OR 0.31 (0.01 to 7.98) 21 fewer per 1,000 (from 31 fewer to 173 more)	65 (1 RCT)	⊕◯◯◯ VERY LOW [a,e,f]	No statistically significant difference
Diabetes-related late vascular complications - stroke	NA	OR 0.36 (0.31 to 0.41) 43 fewer per 1,000 (from 47 fewer to 39 fewer)	85,186 (1 non-RCT)	⊕⊕⊕◯ MODERATE [a]	Non-RCT from Sweden
Diabetes-related late vascular complications – acute myocardial infarction	NA	OR 0.39 (0.34 to 0.45) 46 fewer per 1,000 (from 51 fewer to 42 fewer)	85,186 (1 non-RCT)	⊕⊕⊕◯ MODERATE [a]	Non-RCT from Sweden
Diabetes-related late vascular complications – heart failure	NA	OR 0.39 (0.35 to 0.43) 85 fewer per 1,000 (from 91 fewer to 79 fewer)	85,186 (1 non-RCT)	⊕⊕⊕◯ MODERATE [a]	Non-RCT from Sweden
Mortality	NA	Not pooled. No deaths in either study group were reported in the trial registries	393 (3 RCTs)	NA	Not feasible to GRADE because mortality was only reported in trial registries

[a] Downgraded one level due to an overall moderate risk of bias in the outcome measurement
[b] Downgraded two levels due to overall serious risk of bias in the outcome measurement
[c] Downgraded one level due to serious inconsistency in the results or meta-analysis for this outcome (I^2 of between 50% and 70%, potentially indicating substantial heterogeneity)
[d] Downgraded two levels due to very serious inconsistency in the meta-analysis for this outcome (I^2 of between 70% and 100%, suggesting considerable heterogeneity)
[e] Downgraded one level due to the outcome being a surrogate endpoint
[f] Downgraded one level due to wide confidence interval, suggesting some uncertainty in the effect estimate
[g] Downgraded two levels due to very wide confidence interval, suggesting substantial uncertainty in the effect estimate
NA: not assessable; MD: mean difference; SMD: standardised mean difference: OR: odds ratio; MDI: multiple daily injections (of insulin); B: basal insulin

3. Health economic evaluation

The healthcare sector, like society in general, is restricted by limited resources and budget constraints. Health economic evaluations aim to ensure that available resources are used to achieve the greatest possible health benefit, supporting informed decision-making.

In Norway, decisions regarding the introduction, use, or phasing out of health interventions are based on three prioritisation criteria: health benefit, resource use, and disease severity (82;83). These criteria should be considered together and balanced against one another. Greater resource use may be justified when an intervention provides substantial health benefits or addresses a more severe condition (82;83).

The priority-setting criteria are to be evaluated together and weighed against each other (82;83). In practice, the three priority-setting criteria are considered by weighing costs against benefits in a health economic analysis. A health economic evaluation is a comparative analysis of treatment options where the health effects and costs of the treatment alternatives are measured and compared. Results of economic evaluations can be expressed as an incremental cost-effectiveness ratio (ICER), which is defined by the following equation:

$$ICER = \frac{Cost_{\text{intervention}} - Cost_{\text{comparator}}}{Effect_{\text{intervention}} - Effect_{\text{comparator}}} = \frac{\Delta C}{\Delta E}$$

The ICER must be compared to a threshold of cost-effectiveness to decide if the intervention is cost-effective or not, except in the case that either a) the intervention is both more effective and less costly than the comparator (i.e., intervention is a dominant alternative) or b) the intervention is both less effective and more costly than the comparator (i.e., intervention is a dominated alternative).

Health economic evaluations are often based on decision models (such as Markov models) that calculate results from various input parameters. Because there are always uncertainties related to the values of these parameters, sensitivity analysis is an important feature of any economic evaluation based on a decision model framework. In short, sensitivity analysis illustrates how much the results vary when model parameters are changed. Probabilistic sensitivity analysis (PSA) is a kind of sensitivity analysis. The advantage of PSA is that it allows uncertainties in all model parameters to be accounted for simultaneously. The basic approach in PSA is to assign probability distributions to all uncertain model parameters, which replaces the “fixed” values of the parameters with values generated by random draws from the distributions. The calculation is based on the alternative that renders the highest values of net monetary benefit (NMB) or net health benefit (NHB). Results from PSAs are often presented as scatter plots, which show point estimates of the ICER for all iterations in the cost-effectiveness plane, and are also presented as cost-effectiveness acceptability curves (CEACs), which show the probability of the alternatives being cost-effective subject to changing values of the threshold value. The calculation is based on the alternative that renders the highest values of net monetary benefit (NMB) or net health benefit (NHB).

3.1 Methods

3.1.1 General

The systematic review results did not identify data related to the diabetes late complications for the entire insulin-treated T2D individuals. Therefore, the outcomes were insufficient to perform a model-based analysis for this population. Consequently, the relationship between health benefits and resource use related to the introduction of CGM for the entire population of insulin-treated T2D individuals was assessed based on the results of the systematic review, using HbA1c as a surrogate endpoint.

To assess the cost-effectiveness of CGM compared with self-SMBG in individuals with T2D treated with insulin requiring hospital follow-up, we conducted a cost-utility analysis (CUA) within the Norwegian healthcare context. The model adopted a lifetime time horizon with health effects expressed in terms of quality-adjusted life years (QALYs). The relevant costs were expressed in 2024 Norwegian kroner (NOK). Both costs and effects were discounted using an annual discount rate of 4% as recommended by the guidelines for health economic evaluation in the health sector (84). The analysis was carried out from an extended healthcare perspective. This approach includes all relevant healthcare costs across both specialist and primary healthcare services in the Norwegian setting but excludes broader societal costs, such as productivity losses. This perspective aligns with the priorities established within a fixed healthcare budget, as outlined in the priority-setting white paper (82;83). We expressed the probabilistic results as the mean ICER from 10,000 model runs in the base case. Moreover, we addressed uncertainties in the model parameters by conducting different scenario analyses, including deterministic and probabilistic sensitivity analyses, which were designed as a Monte Carlo simulation with 10,000 iterations.

3.1.2 Population, intervention, and model structure

3.1.2.1 Population

We developed a cost-effectiveness model for individuals with insulin-treated T2D requiring hospital follow-up, assuming a mean age of 67 years, as recommended by clinical experts.

3.1.2.2 Intervention

As described earlier in the report, there are two main types of personal CGM systems: real-time CGM (rtCGM), which continuously transmits glucose data, and intermittently scanned CGM (isCGM), which requires users to scan the sensor to access glucose readings. According to experts' opinion, there is no clinically relevant difference in effect between the two CGM types for this population. In addition, the Norwegian Hospital Procurement Trust (Sykehusinnkjøp HF) conducts a joint tender for all CGM devices. Therefore, we evaluated them as a single intervention, using CGM as the intervention in the model.

3.1.2.3 Model structure

We developed a decision-analytic model in TreeAge Pro 2025. The model is a Markov model in which a cohort of patients is followed over a defined time horizon. A Markov modelling approach was considered appropriate, as T2D is a chronic condition requiring continuous treatment.

We assessed the costs and utilities associated with CGM and SMBG in adults with insulin-treated T2D on insulin therapy over a lifetime horizon. The model used a cycle length of one year, meaning that any transitions between health states could occur only once per year. A half-cycle correction was applied to improve accuracy.

The structure of the applied Markov model is similar to previously published health economic evaluations of CGM in individuals with diabetes (85). The validity of the model structure and its

assumptions for the Norwegian context was discussed and assessed by clinical experts with experience in treating individuals with insulin-treated T2D in Norway.

The model incorporates multiple health states, during which various late complications may arise. These complications are expected to influence both cost and health outcomes, as well as the progression of T2D and the associated risk of future complications. Additionally, the model accounts for the possibility of acute complications. The primary distinction between CGM and SMBG lies in the varying probabilities, costs, and effect parameters associated with each option.

The health states were primarily defined based on complications reported in a Swedish publication that examined diabetes-related complications in adults with insulin-treated T2D, comparing those using CGM with those using SMBG (3). At any given time, patients could be in only one of the predefined states. Upon completion of each cycle, patients could, depending on transition probabilities, move to another state or remain in the same state until death. Each health state and event is associated with specific health outcomes and costs. Death was modelled as an absorbing state; once an individual transitions into this state, no further transitions occur, and no additional costs or health outcomes are recorded. The following late complication health states were included in the model (Figure 23):

- Retinopathy
- Neuropathy
- Nephropathy

- Cardiovascular disease (CVD), as defined in this model, encompasses several prevalent conditions, including stroke, peripheral artery disease (PAD), heart failure (HF), ischaemic heart disease, atrial fibrillation, acute myocardial infarction (AMI), and angina
- Additionally, the model includes health states for concurrent and/or more severe disease:
  - Retinopathy and neuropathy
  - Retinopathy and nephropathy
  - Retinopathy and CVD
  - Neuropathy and nephropathy
  - Neuropathy and CVD
  - Nephropathy and CVD
  - Blindness
  - Lower extremity amputation (LEA)
  - End-stage renal disease (ESRD accompanied by another late complication (e.g., CVD)
  - More than two concurrent diseases, excluding ESRD and LEA, e.g., simultaneous presence of retinopathy, CVD (e.g., PAD), and neuropathy

For CVD complications, we applied different mortality risks, disutilities, and costs for the first year compared with subsequent years to reflect the higher burden immediately following disease onset. Furthermore, for health states involving two late complications in individuals without prior CVD, it was assumed that the additional risk of developing further complications encompassed the probability of experiencing CVD.

In addition, based on the advice of the clinical experts, we included acute diabetic complications such as severe hypoglycaemia and diabetic foot ulcers in the model as events. These events do not lead to transitions between health states but are relevant for the accumulation of costs and effects. Severe

hypoglycaemia can occur in all health states, whereas diabetic foot ulcers are restricted to health states that involve neuropathy, nephropathy, CVD, LEA, or ESRD.

Figure 23 presents a simplified overview of the Markov model and the possible transitions between health states. Straight arrows represent transitions to other health states, while circular arrows indicate that patients can remain in the same state from one cycle to the next. Patients can develop new complications over time. For instance, a patient who develops neuropathy moves to the neuropathy health state; if nephropathy occurs later, they transition to the combined neuropathy and nephropathy state (a two-complications health state), and this applies to all combinations of complications.

Moreover, as presented in Figure 23, patients with nephropathy alone or with nephropathy as one of the complications can progress to ESRD. The transition to the ESRD health state retains any existing complications. Patients who develop more than two late complications (excluding ESRD and LEA) transition to an aggregated "≥2 complications" health state, representing advanced disease without specifying exact combinations. Transition to LEA can occur from any health state except retinopathy and blindness, but these transition arrows are omitted from the figure for clarity. Patients in the ESRD or LEA states with concurrent complications can only transition to death, which is possible from all health states. If disease progression stops, patients remain in their current health state.

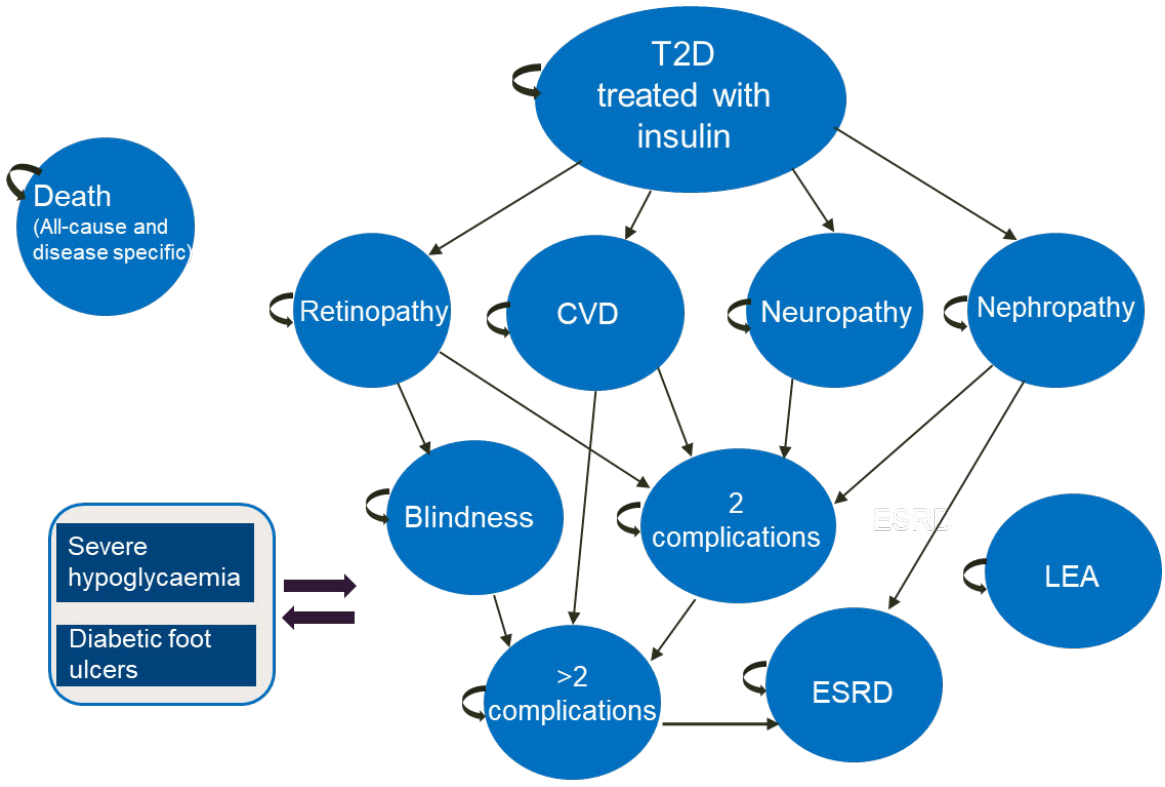


Figure 23*:* Simplified model structure

T2D: Type 2 diabetes; CVD: Cardiovascular disease; LEA: Lower extremity amputation; ESRD: End-stage renal disease
Note: Transition to the LEA health state can occur from any health state except retinopathy and blindness. Severe hypoglycaemia can occur in all health states. Diabetic foot ulcers can only occur in health states where one or more of the following late complications are present: neuropathy, nephropathy, CVD, LEA, and ESRD. Transition to death is possible from all health states.

3.1.3 Model parameters

The model was developed as a probabilistic model, in which all uncertain parameters, including efficacy, costs, utility-weights, and epidemiological inputs, were represented by probability distributions rather than fixed point estimates. This approach allows uncertainty in the input parameters to be reflected in the results and enables PSA. The data sources and methods used to derive these parameter estimates are described below.

3.1.3.1 Transitional probabilities

Transition probabilities between health states were primarily derived from a recently published Swedish study (3). This retrospective cohort study assessed the impact of CGM compared to SMBG in insulin-treated T2D treated with MDI, including basal and/or bolus insulin regimens. The study, as described in 2.2.2, evaluated the effect of using SMBG to isCGM on both glycaemic control and hospitalisations due to diabetes-related complications.

Authors of the Swedish study (3) employed a propensity score-based inverse probability of treatment weighting to adjust for baseline differences across treatment groups. This method enables the full retention of the cohort while minimising confounding. Additionally, a double-robust approach was employed to further adjust for covariates that remained imbalanced after weighting. The covariates used in the propensity score model included age, sex, BMI, baseline HbA1c, lipid profile, renal function, smoking status, physical activity, diabetes duration, pre-baseline comorbidities, insulin delivery method, and complications. Most covariates were balanced after weighting was performed.

Unlike previous health economic models that have typically used HbA1c reduction as a surrogate outcome, the Swedish study provides direct comparative data on clinical outcomes for insulin-treated T2D patients, such as hospital admissions for severe hypoglycaemia, micro- and macrovascular complications (3).

We used event-based outcomes reported by the Swedish study (3) rather than total event counts, to reduce uncertainty in estimating the timing and frequency of complications in the model. CVD complications, including myocardial infarction (MI), stroke, angina, peripheral vascular disease, HF, and atrial fibrillation, were aggregated into a single CVD health state in the model. Other complications, such as retinopathy, nephropathy, and neuropathy, were modelled independently based on event rates directly from the Swedish study (3) presented in Table 15.

Hypoglycaemia and foot ulcers were modelled as events and applied to relevant health states where clinically appropriate, as described in the previous section.

Event rates reported per 100 person-years were converted to annual transition probabilities using standard methods (86). All probabilities were incorporated in the model as beta distributions.

Table 15: Diabetes-related complications rates in the comparator (SMBG) cohort

Type of condition	Estimate, per 100 person-years of follow-up	SE
Acute myocardial infarction	2.20	0.00028
Angina	1.03	0.00020
Ischaemic heart disease	0.47	0.00013
Stroke	1.92	0.00026
Peripheral vascular disease	0.12	0.00008

Heart failure	4.16	0.00038
Atrial fibrillation	1.16	0.00020
Nephropathy	3.33	0.00036
Retinopathy	0.07	0.00005
Neuropathy	0.01	0.00005
Hypoglycaemia	0.33	0.00010
Foot ulcer	0.04	0.00005

SMBG: Self-monitoring blood glucose; SE: Standard error
Source: (3)

3.1.3.2 Risk estimates of secondary late complications

We did not have access to data to estimate the risk of secondary late complications in individuals with insulin-treated T2D. Therefore, risk estimates for secondary complications in individuals with a single complication were derived from relevant epidemiological studies of the general T2D population deemed applicable to the Norwegian context. The risk estimates for all pairwise combinations are presented in Table 16.

The selection of studies reporting relative risk estimates to develop secondary or more than two complications followed a structured framework based on the following criteria: systematic reviews, studies considered relevant for Norway, and the most recently published literature.

These risks were multiplied by relevant base probabilities (following conversion from event rates to probabilities) sourced from the Swedish study (Table 15) to maintain internal consistency. Dirichlet distributions were used to ensure probabilities are normalized to 1 after applying the risk estimates.

For individuals who may develop a second complication, a common risk estimate was assumed across several pairwise combinations when no specific risk estimates were available, based on the sequence of complication onset. In these cases, the risk estimate was considered symmetric, regardless of the order of occurrence (i.e., Relative Risk (RR) [Xj|Xi] = RR[Xi|Xj]). For other complications, separate risk estimates were applied whenever such data were available. The risk estimates, along with supporting references, are detailed in Table 16. All risk estimates were incorporated in the model as log-normal distributions.

Table 16: Relative effect used in the model

Type of condition	Developing a second complication	Risk estimate	SE	Source
Retinopathy	CVD	1.81	0.106	(87)
	Nephropathy	4.64	0.323	(87)
	Neuropathy	2.22*	0.136	(87)
CVD	Retinopathy	1.81	0.106	(87)
	Nephropathy	2.18	0.336	(88)

	Neuropathy	2.32	0.414	(89)
Nephropathy	Retinopathy	2.37	0.144	(87)
	CVD	2.18	0.336	(88)
	Neuropathy	6.38	0.561*	(90)
Neuropathy	Retinopathy	1.73	0.190	(87)
	CVD	2.32	0.414	(89)
	Nephropathy	6.38	0.561*	(90)

SE: Standard error; CVD: Cardiovascular disease

*SE is adjusted based on the published value for developing a second complication in patients with neuropathy or nephropathy.

Complications not included in the Swedish study (3), such as blindness, ESRD, and LEA, were modelled using data from additional published literature (Table 17). These transitions were assumed to occur conditionally, dependent on progression from relevant precursor health states. Specifically, blindness was modelled to occur only following retinopathy, and ESRD was modelled after nephropathy, or from health states involving more than two complications, including nephropathy as an underlying risk factor for ESRD. LEA was modelled as a separate health state accessible from all health states except for the “retinopathy” and “blindness” states.

The probability of transitioning to LEA was assumed to be constant across all relevant health states and derived from external sources representative of the modelled patient population, as presented in Table 17.

As described earlier, we defined patients with more than two complications as a separate “>2 complications” health state. Transitions from combinations of two complication health states to more than two complication health state were estimated using a multiplicative joint probabilistic approach, which calculates the joint likelihood of experiencing a third or fourth complication, assuming conditional independence between the risks of subsequent complications (91). The estimation approach is presented in Appendix 7, Table A7 1.

The probability of having more than two complications after blindness is estimated to be based on the highest risk of having the subsequent complication after retinopathy, such as CVD (Table 17).

An exception was made for patients in the CVD health state. These patients were allowed to experience recurrent or secondary CVD events (e.g., a second myocardial infarction or other CVD events), which triggered a transition to the more than two complications health state. This was justified by the aggregation of CVD events in the primary CVD health state. Patients who remained stable after experiencing CVD events stayed in the CVD state but retained eligibility to progress to additional complications based on their respective risk estimates for further complications, based on the preceding complication.

To estimate the proportion of ESRD patients with more than two complications, we applied the cumulative risk reported by Saeed et al (2022) (92), which is approximately 0.05 (Table 17).

Table 17: Other complication rates used in the model

Type of condition	Rate	SE	Source
Blindness	0.007	0.0007*	(93)
ESRD	0.029	0.0028*	(92)

LEA**	0.004	0.0020	(94)
Recurrence of CVD	0.126	0.0009	(85)
Blindness to ">2 complication"	0.190	0.0070	Assumption***
>2 complications to ESRD	0.050	0.0050	(95)

CVD: Cardiovascular disease; ESRD: End-stage renal disease; LEA: Lower extremity amputation; SE: Standard error
*SE is calculated as 10% of P
** The transition probability of LEA was constant across all health states, sourced externally from the modelled patient population.
***The transition probability of having more than two complications after blindness is estimated based on the highest risk of having the subsequent complication after retinopathy.

3.1.3.3 Mortality

3.1.3.3.1 All-cause mortality for insulin-treated T2D

We did not have access to Norwegian mortality data for individuals with T2D treated with insulin. Consequently, in the absence of such data, baseline mortality was estimated by adjusting age-specific background mortality rates from Statistics Norway (SSB) for 2023 (96) and combining these with diabetes-specific mortality from the Norwegian Institute of Public Health's Cause of Death Registry for the same year (97). Diabetes-specific mortality was stratified by age group and applied as an additional risk on top of baseline age-specific mortality to estimate all-cause mortality rates among individuals with diabetes.

3.1.3.3.2 Disease-specific mortality for insulin-treated T2D

All-cause mortality estimates for insulin-treated T2D were adjusted for individual complications for disease-specific mortality using published relative risks that were deemed appropriate for the Norwegian context. These risk estimates, including those for CVD, retinopathy, nephropathy, and neuropathy, are presented in Table 18.

Notably, for CVD, a higher mortality rate was applied in the first year following the event to reflect elevated risk during the acute and post-acute phase Table 18.

Table 18: Complication-specific relative risk for mortality

Type of condition	RR	Ln (RR)	SE(Ln(RR))	Source
Retinopathy	1.55	0.44	0.08	(98)
Neuropathy	1.46	0.38	0.08	(99)
Nephropathy	1.60	0.47	0.16	(92)
CVD	1.72	0.54	0.03	(100)
Blindness	1.68	0.52	0.16	(101)
LEA	3.14	1.14	0.13	(102)
ESRD	3.14	1.14	0.13	(102)

More than two complications	3.14	1.14	0.13	(102)

	Probability	SE	
CVD 1st year	0.20	0.037	(103)

CVD: Cardiovascular disease; ESRD: End-stage renal disease; LEA: Lower extremity amputation; Ln(RR): Natural log of (RR)
RR: Relative risk; SE: Standard error

3.1.3.3.3 Disease-specific mortality for insulin-treated T2D with 2 or more than 2 complications

For patients experiencing two complications, the RR of mortality with the highest value was applied, based on the assumption that mortality would be primarily driven by the most severe complication (Table 18). For instance, if an individual has both retinopathy and nephropathy, the RR of 1.6 (for nephropathy) was used instead of the RR of 1.55 (for retinopathy) to adjust for the additional condition-specific mortality.

This assumption reduces the risk of overstating mortality due to joint complications and avoids the double-counting of risk.

Furthermore, all-cause mortality was adjusted for an additional risk of mortality for more than 2 complications, ESRD, and LEA, using an RR estimate derived from a UK-based study (102). We used an RR of 3.14 (95% CI: 2.43–4.03) in the economic model, reflecting the elevated mortality risk associated with advanced multimorbidity in the model.

3.1.3.4 Clinical efficacy parameters in the model

Unlike previous economic models that used HbA1c reduction as a surrogate outcome, our model directly applies relative risks for included complications to compare isCGM users with SMBG for clinical outcomes. The clinical inputs are based on a Swedish study (3) as previously described, which included insulin-treated T2D patients with either MDI or basal insulin. To address potential confounding, the study applied propensity score–based inverse probability of treatment weighting using baseline characteristics such as age, sex, diabetes duration, HbA1c, BMI, comorbidities, and lifestyle factors. Weighted regression models were then used to estimate the treatment effect between CGM and SMBG users.

We applied the RR estimates for isCGM users from the T2D-MDI group to the corresponding transition probabilities in the model to capture the observed differences in complication rates between monitoring strategies.

We added the RRs to the model as probability distributions and therefore used lognormal distributions, according to the methodology described by Briggs and co-authors (86). Standard errors for the log-normal distributions were calculated based on confidence intervals for efficacy estimates. The estimates of the calculations of distributions for efficacy parameters used in the model are presented in Table 19.

Table 19: Efficacy estimates used in the model (log-normal distribution)

Type of condition	Relative risk	Ln (RR)	SE(Ln(RR))
Acute myocardial infarction	0.67	-0.40	0.10
Angina	1.27	0.24	0.11
Ischaemic heart disease	1.08	0.08	0.15

Stroke	0.56	-0.58	0.10
Peripheral vascular disease	0.98	-0.02	0.36
Heart failure	0.63	-0.46	0.09
Atrial fibrillation	1.00	0	0.11
Nephropathy	0.89	0.12	0.08
Retinopathy	1.55	0.44	0.33
Neuropathy	1.05	0.05	0.83
Hypoglycaemia	0.43	-0.84	0.24
Foot ulcer	0.71	-0.34	0.56

Ln(RR): Natural log of (RR); SE: Standard error
Source: (3)

3.1.3.5 Costs

We calculated an annual cost per patient associated with different alternatives for each health state and event in the model. All costs included in the model were measured in 2024 Norwegian kroner (NOK). The costs measured before 2024 were adjusted to 2024 prices using the Consumer Price Index (104). The uncertainty surrounding cost parameters was assessed by using gamma distributions, with variation limited to 30% of the base-case value.

Based on feedback from clinical experts, it was assumed that individuals with T2D who are treated with insulin perform an average of three blood glucose measurements per day. The estimate includes expenses related to test strips and lancets (105). We have estimated the annual costs associated with capillary blood glucose monitoring at approximately NOK 8,000 per patient per year.

The average annual costs associated with the use of CGM are based on the latest procurement price provided by the Norwegian Hospital Procurement Trust, which is NOK [redacted] (106). This estimate is based on assumptions of average usage and replacement of sensors and does not account for training, follow-up, or situations where the measuring device (sensors) needs to be replaced earlier than every two weeks. Additionally, we have included the costs associated with supplementary blood glucose measurements using SMBG. Based on expert opinion, we assumed that approximately 50% of patients require SMBG once per week to address discrepancies between CGM readings and the patient's symptoms.

The annual diabetes treatment cost was estimated to be NOK 8,250 per patient based on data from a Norwegian publication (107)

Costs associated with the initiation of the device, training, technical support, and the interpretation and follow-up of CGM data at the hospital's outpatient clinic were also included in the analysis, based on information provided by the expert group. The personnel costs were calculated for two different organisational models; however, the personnel costs related to the specialist healthcare organisational model were used in the health economic model to ensure consistency with the population defined in the model (Table 20). For more details on the organisational models, please see Section 3.1.5.

Table 20: Personnel costs associated with implementing CGM per patient

	Initiate and training (hours/year)	Follow-up and technical support (hours/year)	Wage (NOK/hour)*	Total costs per year (NOK)
Specialist healthcare**				
Specialist nurse	1	8	628	5,652
Specialist physician	0.25	0.75	1,085	1,085
Secretary/administration staff	1/year		440	440
Healthcare worker***	0.75	0.5	450	540
Collaboration between specialist and primary healthcare**	**Specialist Healthcare (SHC)**	**Primary Healthcare (PHC)**		
Specialist nurse	1	8	SHC: 628 PHC: 580	SHC: 628 PHC: 4,640
Specialist physician General practitioner	0.25	1	SHC: 1,085 PHC: 910	SHC: 271 PHC: 910
Secretary/administration staff	0.25	0.75	SHC: 440 PHC: 442	SHC: 110 PHC: 332
Healthcare worker***	1.2	-	450	SHC: 540
Total Costs				SHC: 1,549 PHC: 5,882

CGM: Continuous glucose monitoring; SHC: Specialist healthcare; PHC: Primary healthcare
*Source: (108)
** More information about the organizational models is presented in Section 3.1.5. In the health economic model, we have included personnel costs associated with specialist healthcare to ensure consistency with the population defined in the model.
*** Health care worker at *Behandlingshjelpemidler* units.

Table 21 presents the costs associated with acute and late complications, along with their corresponding sources.

Table 21: Costs associated with acute and late complications

Type of condition	Costs (NOK)	Comment/Source*
Acute myocardial infarction	1. year: 218,701 Follow-up years: 4,614	(109) (110)
Angina	1. year: 117,650 Follow-up years: 4,614	(111) (110)
Ischaemic heart disease	1. year: 418,027 Follow-up years: 62,867	Assumption**
Stroke	1. year: 392,365 Follow-up years: 203,313	(112)
Peripheral vascular disease	1. year: 151,392 Follow-up years: 69,368	(113)

Heart failure	1. year: 81,676 Follow-up years: 53,639	(114)
Atrial fibrillation	1. year: 28,873 Follow-up years: 17,742	(115)
Nephropathy* **	75,235	(116)
Retinopathy	1. year: 4,964 Follow-up years: 1,515	DRG code: 293O DRG code: 902O (117)
Neuropathy	1. year: 62,489 Follow-up years: 3,657	DRG:18 and 19 DRG: 901C (117)
ESRD	782,466	DRG code: 317 (117), assumed 156 sessions per year
LEA	1. year: 294,261 Follow-up years: 1,724	DRG codes: 285 and 910A (117)
Blindness	68,292	(118)
Hypoglycaemia	7,730	(119)
Foot ulcer	150,589	(85) DRG code: 271 (117)

CVD: Cardiovascular disease; LEA: Lower extremity amputation; ESRD: End-stage renal disease; DRG: Diagnosis-Related Groups
*All costs were adjusted to 2024 prices using the Consumer Price Index (104).
**Based on the costs estimated for acute myocardial infarction, angina, and heart failure, this approach was previously used in a Norwegian health economic study (111).
***The costs were calculated based on the weighted average, assuming 50% of CKD1-3 and 50%of CKD 4-5 based on a Norwegian source (116).

We calculated the costs of CVD based on the costs associated with the relevant cardiovascular diseases, presented in Section 3.1.2, and we weighted them according to the event rates presented by the Swedish study (3).

When patients develop more than one complication, simply adding the individual costs would overestimate the total burden, as patients with multiple complications would otherwise be counted more than once. To address this, we applied an overlap adjustment factor. The adjustment combines the baseline probability of each complication with the RR of developing one complication given the presence of another. In this way, the model identifies the proportion of patients who may experience both complications, or at least one, and scales down the combined costs to avoid double-counting (see Appendix 7 Table A7 2).

We extended the same principle to multiple complications. For each complication, the baseline probability was multiplied by the RR of developing it given the presence of other complications. The overlapping factor was then derived by subtracting the joint probability distribution of not experiencing the complications from 1, ensuring a consistent and accurate estimation of costs across multiple comorbidities.

3.1.3.6 Health-related quality of life

Due to the lack of a Norwegian study, the utility value associated with using CGM compared to SMBG for insulin-treated T2D individuals was derived from the results of a systematic review. A randomised study was identified, which reported health-related quality of life using the EQ-5D instrument. The study concluded that there were no significant differences between CGM and SMBG regarding quality-of-life outcomes (15). Therefore, we did not include the potential effect of different glucose measurement methods on patients' utility. The utility value, estimated to be 0.82, was age-adjusted for the insulin-treated T2D individuals using the NOMA guidelines (84).

HRQoL values associated with acute and late complications included in the model were primarily based on studies included in the recently published systematic review of health state utility values for type 2 diabetes-related complications (120).

All utility values are measured based on EQ-5D. We used Beta or Gamma distributions for utility/disutility values in the model, respectively, with variation limited to 10% of the base-case value.

The disutility values for each complication and group of combinations, more than two complications, ESRD, and disutility values for multiple complications are presented in Table 22.

Table 22: Disutility* associated with complications

Type of Condition	Disutility	Comment/Source
Retinopathy	-0.040	(121)
Neuropathy	-0.084	(121)
Nephropathy	-0.049	(122)
CVD	1. year: -0.164 Follow-up years: -0.110	(120) (122)
Blindness	-0.083	(122)
ESRD	-0.301	Assumption based on the value reported by (121)**
LEA	-0.351	Assumption based on the value reported by (120)***
Two complications (CVD + Neuropathy) ****	-0.185	Assumption
More than 2 complications*****	-0.256	Assumption
Hypoglycaemia (Event)	-0.051	Assumed severe hypoglycaemia affects health-related quality of life for a duration of 5.5 days (85;120)
Foot Ulcer (Event)	-0.170	Diabetic foot ulcers are expected to have a healing time of 6.6 months (85;120;123)

CVD: Cardiovascular disease; LEA: Lower extremity amputation; ESRD: End-stage renal disease
*Disutility in health economic models refers to the negative impact or reduction in quality of life associated with a specific health state or event, often quantified as a decrease in utility scores (QALYs).
**Additional complications: retinopathy, nephropathy, neuropathy, and CVD, excluding LEA, were assumed. 0.5 dampening factor was used to adjust the joint disutility of ESRD and existing other complications.
*** Additional complications: nephropathy, neuropathy, and CVD, excluding ESRD, were assumed. 0.3 dampening factor was used to adjust the joint disutility of ESRD and existing other complications.
****The example of two complications is based on CVD and neuropathy disutilities; results will vary depending on the specific combination of complications.
***** For health states with more than two complications, the multiplicative method was extended across all four major complications (retinopathy, nephropathy, neuropathy, CVD).

The model applied a multiplicative approach to estimate health state utility values (HSUVs) for patients experiencing multiple concurrent diabetes-related complications. This method, adapted from Brazier et al. (91), recognises that the impact of an additional complication on HRQoL depends on the level of health remaining after accounting for existing conditions. In contrast to additive methods, which may

exaggerate utility loss and generate implausibly low values, the multiplicative framework preserves proportionality and ensures that combined HSUVs remain clinically realistic.

The approach was applied to the four major complications considered in the model: retinopathy, nephropathy, neuropathy, and CVD. For health states involving more than one complication, we calculated combined utilities by multiplying the relative utilities of each condition, with disutility expressed as the difference between perfect health (1.0) and the combined utility estimate.

For severe complications with a dominant impact on HRQoL, specifically ESRD and LEA, we introduced an extension of the multiplicative method. This incorporated applying a dampening factor to reflect diminishing marginal disutility, consistent with economic theory and clinical evidence of adaptation to severe health states (91). We assumed dampening factors of 0.5 for ESRD and 0.3 for LEA and applied it in all scenarios, reducing the incremental weight of additional complications once these conditions were present.

The above methods and the approach are further explained in Appendix 7 Table A7 3.

3.1.4 Severity – absolute shortfall

According to the severity criterion, priority increases with the expected future health loss due to illness. Severity is measured as "absolute shortfall", defined as the anticipated future loss of healthy life years (in QALYs) associated with a specified diagnosis. For the treatment of a diagnosed disease, severity is the average expected absolute shortfall loss for the specific patient group, given the current standard treatment. In general, the larger the absolute shortfall associated with an illness, the more resources per QALY gained the authorities may be willing to allocate.

Absolute shortfall is calculated as the difference between expected healthy life years (QALYs) at a given age (A) without the disease (s_A), and prognosis with the disease with current treatment (P_A), and is calculated as follows:

$$AS = QALYs_A - P_A$$

3.1.5 Budget impact analysis

Budget impact is defined as the additional costs incurred by introducing the new technology minus the total cost of maintaining the current practices (84).

To conduct budget impact analyses, it is necessary to estimate the number of individuals who may be eligible for CGM. The responsibility regarding the financing of CGM for patients with T2D treated with insulin remains unclear. We have therefore estimated the budget impact, using a recommended time horizon of five years, for two different organisational models.

The budget impact was estimated using the relevant costs, including the costs associated with glucose monitoring methods, the additional personnel costs for initiation, training, and follow-up of CGM, as applied in the cost-effectiveness analysis (see Table 20). The analysis was conducted for both the insulin-treated T2D population and predefined subpopulations.

3.1.5.1 Number of individuals with T2D treated with insulin eligible for CGM

According to data from the Norwegian Health Economics Administration (Helfo), in 2024, approximately 224,000 people in Norway had T2D, of whom over 41,000 were treated with insulin (124). Of these, about 20,000 received multiple daily injections (MDI) with rapid-acting insulin, which the clinical experts consider the most relevant group for CGM use/adoption. In addition, approximately 21,000 individuals were treated with long-acting insulin.

It should also be noted that around 3,200 insulin-treated T2D individuals are currently using CGM under the Group exemption (43;125).

Based on different organisational models, we have attempted to estimate the potential need for CGM and presented it in two different scenarios (Table 23). Our estimates are based on input from clinical experts.

The clinical expert's joint consensus indicated that CGM is probably not beneficial for all T2D individuals treated with insulin.

The majority of clinical experts suggested that insulin-treated T2D individuals who could benefit from CGM should be managed within specialist healthcare, as treatment adjustments based on CGM findings are most effectively carried out by specialists. Based on the clinical experts' opinions, our estimate for this group ranges between 3,000 and 5,000 people per year.

On the contrary, some experts believe that CGM could benefit a larger insulin-treated T2D group, estimated to be between 12,000 and 20,000 people. The lower estimate is based on the assumption that approximately 50% of those using MDI and some on long-acting insulin, while the upper estimate assumes that all T2D individuals on MDI would be eligible. Such a large number of patients would exceed the current outpatient capacity and would therefore require close collaboration between specialist and primary care services.

Table 23: Number of individuals with insulin-treated T2D eligible for CGM (2024)

Organisational model	Number of individuals eligible for CGM
Specialist healthcare	3,000-5,000
Collaboration between the specialist and primary healthcare	12,000-20,000

T2D: Type 2 diabetes; CGM: Continuous glucose monitoring

Approximately 14,000 to 18,000 new cases of T2D are diagnosed annually in Norway (7). We have assumed that approximately 1,400-1,800 new individuals will be treated with MDI, of whom approximately 400 (new cases) will need follow-up at the hospital and may be eligible for CGM each year. Table 24 presents the projected number of insulin-treated individuals eligible for CGM use over the next five years based on the different organisational models of specialist healthcare (SHC) and the collaborative model for the SHC and primary healthcare (PHC).

Table 24: Number of individuals with insulin-treated T2D eligible for CGM over the next five years

Organisational model	2025	2026	2027	2028	2029	2030
Specialist healthcare	3,400 - 5,400	3,800 - 5,800	4,200 - 6,200	4,600 - 6,600	5,000 - 7,000	5,400 - 7,400
Collaboration between the specialist and primary healthcare	13,600 - 19,600	15,200 - 21,200	16,800 - 22,800	18,400 - 24,400	20,000 - 26,000	21,600 - 27,600

T2D: Type 2 diabetes; CGM: Continuous glucose monitoring

3.1.5.2 Estimated number of individuals eligible for CGM in subpopulations

As mentioned, in 2024, about 20,000 individuals received MDI with rapid-acting insulin. Based on the advice from clinical experts, we have estimated the number of individuals eligible for CGM within the subpopulations (Table 25). Further, we have assumed that approximately 1,400-1,800 new individuals will be treated with MDI each year.

In addition, we have estimated the number of patients eligible for the temporary use of CGM for educational purposes (Table 25). Further details about the subpopulation are provided in Sections 1.5, 2.1.1, and 2.2.5.12, and our previous publication (1).

Table 25: Number of insulin-treated T2D individuals eligible for CGM in subpopulations per year

Subpopulations	Number of individuals eligible for CGM
Individuals with T2D on MDI who continue to experience persistent challenges with hypoglycaemia despite attempts to adjust insulin doses (≈10%)*	2,000
Individuals with insulin-treated T2D who have experienced more than one episode of severe hypoglycaemia in the past year (≈1%)*	200
Individuals with insulin-treated T2D whose profession involves safety-critical roles (≈5%)*	400
Individuals aged <60 years, insulin-treated T2D and diagnosed with intellectual disabilities (≈1%)*	200
Women with MDI-T2D who are planning pregnancy, currently pregnant, or in the postpartum period. (≈4%)*	400

T2D: Type 2 diabetes; CGM: Continuous glucose monitoring; MDI: Multiple daily injections
*Based on experts' opinions
**Source: (7)

3.1.6 Healthcare personnel utilisation

Assessing the implications for healthcare personnel demand is an integral part of evaluating new health technologies. The Norwegian government has mandated that workforce consequences be systematically assessed to inform decision-making on the implementation of new technologies within the healthcare system (83).

Effective planning and allocation of healthcare personnel are essential to realising the potential health gains of new interventions. Resource availability determines the extent to which patients can access the technology and, consequently, the additional health benefits measured in QALYs.

Following the principles outlined by the National Health Care Institute in the Netherlands (126), we estimated the impact of implementing CGM for individuals with T2D treated with insulin on healthcare personnel utilisation. The analysis measured incremental personnel requirements, expressed in full-time equivalents (FTEs) [1], representing the difference in labour needed to implement CGM compared with current practice. Subsequently, the overall impact on healthcare resources was estimated by calculating the total FTEs required to deliver/manage the use of CGM to all eligible patients relative to the existing standard of care.

We estimated FTE requirements separately for both organisational models: initiation, training, and follow-up within specialist healthcare (model 1, SHC alone) and a collaborative approach between specialist and primary healthcare (model 2), as outlined earlier in the budget impact methodology.

[1] Full-Time Equivalent (FTE**)** is a way to measure the workload of employees in a standardized manner. It allows organizations to compare workloads even when some employees work part-time, e.g., 1 FTE = one employee working full-time (usually 37.5 hours/week in Norway, but it can vary by company or country.

3.2 Results

Our systematic review found that there was no difference between CGM and SMBG in cardiovascular late complications for individuals with uncontrolled insulin-treated T2D. When using HbA1c as a surrogate endpoint, the results also indicated no clinically meaningful difference between the two glucose monitoring methods. Given that CGM is more costly than SMBG, it is less probable to be cost-effective for the entire insulin-treated T2D population.

3.2.1 Probabilistic base-case results- insulin-treated T2D patients requiring follow-up at the hospital

We conducted a model-based cost-effectiveness analysis of CGM compared with SMBG for patients with severe insulin-treated T2D requiring specialist follow-up at the hospital.

Table 26 presents the expected total and incremental costs and QALYs for CGM compared with SMBG in patients with insulin-treated T2D and followed up at the hospital. Over a lifetime horizon, CGM was associated with higher total costs than SMBG, resulting in an incremental cost of NOK [redacted]. CGM also produced additional health benefits, with an incremental gain of 0.34 QALYs compared with SMBG. The resulting ICER was approximately NOK [redacted] per QALY gained.

Table 26: Expected total costs and effects for the different alternatives from a lifetime perspective (discounted)

Intervention	Costs (NOK)	Incremental costs (NOK)	Effect (QALYs)	Incremental effect (QALYs)	ICER (NOK/QALY)
SMBG	1,000,454		7.20		
CGM	[redacted]	[redacted]	7.54	0.34	[redacted]

SMBG: Self-monitoring blood glucose; CGM: Sensor-based glucose monitoring; QALY: Quality-Adjusted Life Year; ICER: Incremental Cost-Effectiveness Ratio

Figure 24 presents the results of the PSA, illustrating the joint distribution of costs and health effects from 10,000 Monte Carlo simulations. Each point represents one simulated cost and QALY outcome for CGM and SMBG. The scatter plot shows that most iterations for CGM are more costly and more effective than SMBG. The spread of points reflects the variation in model outcomes for both cost and QALY estimates due to the uncertainty in model parameters.

Figure 24: Cost-Effectiveness Scatter Plot for Self-monitoring blood glucose vs Continuous glucose monitoring

The probability that each strategy is cost-effective at WTP thresholds per QALY gained is presented in Figure 25. At lower WTP thresholds, SMBG has the highest probability of being cost-effective. However, as the WTP increases, the probability that CGM is cost-effective rises, surpassing SMBG at approximately NOK [redacted] per QALY. Beyond this threshold, CGM remains the preferred option for most WTP values.

Figure 25: Cost-Effectiveness Acceptability Curve for SMBG vs CGM
CGM: Continuous glucose monitoring; SMBG: Self-monitoring blood glucose

3.2.2 Sensitivity analyses

3.2.2.1 One-way sensitivity analysis (OWS)

The results of the OWS (deterministic) are presented in Figure 26 which illustrates the changes in ICER values across various parameters.

The most significant impact on ICER was observed with the reduction in the cost of SMBG tests. As the cost of SMBG tests approaches zero, the ICER for the intervention shifts from approximately NOK [redacted] (base case) to NOK [redacted] per QALY and to NOK [redacted] per QALY for an increase in the cost of SMBG tests.

Other key factors influencing ICER include the cost of ESRD treatment (NOK [redacted] per QALY) and the risk of mortality associated with ESRD, LEA, and individuals with more than two complications (NOK [redacted] per QALY). An increase in the cost of ESRD treatment decreases the ICER, as adherence to CGM helps mitigate progression to ESRD, and the reverse relationship also applies. On the other hand, a higher risk of mortality reduces QALY gains, as elevated mortality rates diminish the potential for life expectancy improvements among individuals with multiple comorbidities. For instance, a 2.5-fold increase in RR of mortality for ESRD, LEA, and more than two complications resulted in an ICER of approximately NOK [redacted] per QALY, and the reverse relationship also applies if it is decreased.

Furthermore, the effect of CGM to reduce the rates of complications such as nephropathy, HF, and AMI in terms of relative risk was identified as one of the top 10 variables impacting ICER, with values ranging between approximately NOK [redacted] per QALY (nephropathy and HF) and approximately NOK [redacted] per QALY for AMI. The cost of CVD follow-up was also highlighted as a significant factor influencing ICER from approximately NOK [redacted] per QALY.

The frequency of SMBG self-tests also affects ICER, with values ranging between NOK [redacted] and NOK [redacted] per QALY. A reduction in the cost of CGM demonstrates substantial sensitivity, lowering the ICER to approximately NOK [redacted] per QALY. Additionally, the increased costs associated with healthcare personnel due to CGM usage were among the top 10 variables that influenced the ICER (NOK [redacted] per QALY).

Figure 26: Top 10 variables in the Tornado diagram for One-Way Sensitivity Analysis

SMBG: Self-monitoring of blood glucose; CGM: Continuous glucose monitoring; RR: relative risk; ESRD: End-stage renal disease; LEA: Lower extremity amputation; HF: Heart failure; CVD: Cardiovascular disease; AMI: Acute myocardial infarction
Note: Low RR-values correspond to an increase in the clinical effect of the intervention

3.2.3 Scenario analyses

We present the results of the scenario analysis in Table 27, ordered according to their impact on the ICER from the highest to the lowest value. We calculated the incremental cost and incremental QALYs with respect to the comparator values for each scenario and also presented the total incremental change in costs and health benefits.

We also included a presentation of all ICER results from the scenario analyses in Figure 27 to illustrate the relative variation in ICERs across scenarios, from the lowest to the highest value.

The first two scenarios examined the effect of CGM over shorter time horizons instead of lifetime, as used in the base-case, specifically 5 and 10 years, to assess the health benefits of CGM based on the available short-term follow-up data from the Swedish (2-year) study (3). The ICER ranged from approximately NOK [redacted] for 10 years (scenario 2) and NOK [redacted] per QALY for 5 years (scenario 1). The results indicate that if CGM benefits and costs are limited to a shorter time horizon, it inflates the ICER significantly. Therefore, sustained compliance of CGM over a longer time horizon is deemed necessary for an increase in the overall effectiveness of the intervention with respect to the additional costs.

The age of the patients at CGM initiation (scenario 3) has some impact on the ICER. The ICER changes from approximately NOK [redacted] per QALY if the age of CGM initiation is increased from 67 to 75 years old (Figure 27).

Limiting the treatment effect to 10 years (scenario 4) has a downward impact on the ICER. This scenario reflects the changes in the compliance behaviour of individuals using CGM, resulting in limited direct benefits associated with CGM up to 10 years. The increase in ICER (approximately NOK

[redacted] per QALY) is moderate, with a limited 10-year effect of CGM in the model that is run from a lifetime perspective, hence implying that there is continuity in the indirect benefits of the first 10 years of using CGM across the remaining subsequent years.

The analysis indicated that it is only scenario 5 leading to a reduction in ICER when we consider additional gain in QALYs associated with CGM (0.03; (85)) in the analysis.

Table 27: Summary of Scenario Analyses (CGM versus SMBG)

Scenario	Assumption	Total costs, CGM (NOK)	Total QALY, CGM (QALYs)	Incremental (NOK)	Incremental effect (QALYs)	ICER (NOK/ QALY)
Base-case		[redacted]	7.54	[redacted]	0.34	[redacted]
Scenario 1*	Time horizon= 5 years	[redacted]	3.44	[redacted]	0.047	[redacted]
Scenario 2**	Time horizon= 10 years	[redacted]	5.71	[redacted]	0.14	[redacted]
Scenario 3***	Starting age =75 years	[redacted]	5.63	[redacted]	0.26	[redacted]
Scenario 4****	Treatment effect = 10 years	[redacted]	7.50	[redacted]	0.29	[redacted]
Scenario 5****	Additional CGM utility = 0.03	[redacted]	7.60	[redacted]	0.39	[redacted]

CGM: Continuous glucose monitoring; QALY: Quality-Adjusted Life Year; ICER: incremental cost-effectiveness ratio; SBMG: Self-monitoring blood glucose.
Note: Incremental cost and effect were calculated as the difference from base-case values.
*SMBG Total Cost = 159,426 and Total QALYs= 3.40 for model time horizon 5 years
**SMBG Total Cost = 429,780 and Total QALYs= 5.56 for model time horizon 10 years
***SMBG Total Cost = 472,956 and Total QALYs= 5.36 for starting age = 75 year
***'SMBG Total Cost and Total QALYs are unchanged for scenario 4 and scenario 5 and equivalent to base-case values.

Figure 27*:* Cost-effectiveness frontier results of scenario analyses

3.2.4 Severity – absolute shortfall

We assumed that the average age of patients who may be relevant for treatment with CGM is 67 years. At this age, an individual without T2D is expected to have 14.96 healthy years of life remaining. With SMBG, the current standard glucose measuring method, expected healthy life years were estimated to be 9.58.

Compared to the general population, a patient with insulin-treated T2D using the current glucose measuring method would have a loss of 5.38 years in good health (QALY) (Table 28).

Table 28: Calculation of the absolute shortfall

Explanation	Year / QALYs
Average age at start of treatment (A)	67
Expected remaining QALYs (undiscounted) for the general population without the disease (QALYSA)	14.96
Remaining QALYs (undiscounted) for those with insulin-treated T2D treated with current standard care (PA)	9.58
Loss of QALYs due to T2D (absolute shortfall, AS)	5.38

3.2.5 Budget impact analysis

We have estimated the budget impact, using a recommended time horizon of five years for two different organisational models. The unit costs, including the costs associated with interventions and personnel costs, used in the analyses, are presented in Section 3.1.3.5 and Appendix 8 Table A8 1. The analysis does not account for potential downstream savings associated with improved glycaemic control, reduced complications, or fewer hospital admissions.

3.2.5.1 Initiating and device follow-up in specialist healthcare

The clinical experts recommend that T2D individuals who benefit from CGM should be followed in specialist healthcare for treatment adjustments based on CGM findings.

Table 29 presents the projected number of individuals with insulin-treated T2D who need follow-up from the specialist at the hospital and are eligible for CGM under a specialist healthcare organisational model from 2025 to 2030. This estimate is close to the number of T2D patients who already use CGM under the group exemption, approximately 3,200 (125).

Table 30 summarises the estimated annual costs associated with implementing CGM for the Regional Health Authorities (RHAs). The additional annual costs of implementing CGM are projected to range from NOK [redacted] in 2026 to NOK [redacted] in 2030.

We have also presented the additional cost of implementing CGM for insulin-treated T2D individuals who need follow-up at the hospital for the Norwegian healthcare sector. For comparison, the estimated annual costs associated with SMBG (covered by the national insurance scheme, Helfo) are expected to range from NOK 30–46 million in 2026 to NOK 43–58 million in 2030. The incremental budget consequences for the Norwegian healthcare sector overall are thus estimated between NOK [redacted] in 2026 and NOK [redacted] in 2030.

Table 29: Number of insulin-treated T2D requiring specialist follow-up at the hospital and who are eligible for CGM over the next five years

Organisational model	2026	2027	2028	2029	2030
Specialist healthcare	3,800 - 5,800	4,200 - 6,200	4,600 - 6,600	5,000 - 7,000	5,400 - 7,400

T2D: Type 2 diabetes; CGM: Continuous glucose monitoring

Table 30: Budget impact for the Regional Health Authorities and for the healthcare sector overall of implementing CGM for insulin-treated T2D requiring specialist follow-up at hospital (NOK)*

	2026	2027	2028	2029	2030
Budgetary consequences for the RHAs	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Current budget for SMBG**	30,000,000 - 45,800,000	33,200,000 - 49,000,000	36,300,000 - 52,100,000	39,500,000 - 55,300,000	42,600,000 - 58,400,000
Budgetary consequences for the Norwegian Healthcare sector**	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

T2D: Type 2 diabetes; CGM: Continuous glucose monitoring; RHA: Regional Health Authorities; SMBG: Self-monitoring blood glucose
*Numbers are rounded.
**Funded by Norwegian Health Economics Administration (Helfo).
***For the calculation of budget consequences for the Norwegian healthcare sector, we have included the cost of SMBG (1 per/week) for those individuals using CGM.

3.2.5.2 Collaboration between specialist healthcare and primary healthcare

We have also estimated the budgetary consequences for both the Regional Health Authorities and the Norwegian healthcare sector overall of implementing CGM for a larger group of individuals with MDI T2D. Such a high number of individuals would exceed current outpatient capacity and would therefore require collaboration between specialist and primary healthcare services.

Table 31 presents the projected number of individuals with T2D treated with insulin who could be eligible for CGM in a collaborative organisational model between the specialist and primary healthcare for a 5-year period. The total estimated number of eligible individuals increases gradually from approximately 15,200 – 21,200 in 2026 to 21,600 – 27,600 in 2030.

Under this model, initiation and training are conducted in specialist healthcare, while device follow-up is divided between sectors based on patient severity. Severe patients, defined as those requiring regular follow-up at the hospital, receive device follow-up in specialist healthcare, while the remaining majority are managed in primary healthcare. The estimated number of individuals followed up in specialist healthcare remains stable over time (approximately 4,800–6,400 individuals), whereas the number of patients followed up in primary healthcare increases proportionally with total uptake, reaching 15,200–21,200 by 2030.

Table 31: Number of individuals with insulin-treated T2D potentially eligible for CGM through collaboration between specialist and primary healthcare sectors over the next five years*

	2026	2027	2028	2029	2030
Total estimate of insulin-treated T2D eligible for CGM	15,200 - 21,200	16,800 - 22,800	18,400 - 24,400	20,000 - 26,000	21,600 - 27,600
Specialist healthcare					
Initiating and training	15,200 - 21,200	1,400 - 1,800	1,400 - 1,800	1,400 - 1,800	1,400 - 1,800
Device follow-up for severe patients**	4,800	5,200	5,600	6,000	6,400
Primary healthcare					
Device follow-up**	10,400 - 16,400	11,600 - 17,600	12,800 - 18,800	14,000 - 20,000	15,200 - 21,200

T2D: Type 2 diabetes; CGM: Continuous glucose monitoring
*Numbers are rounded
**Severe patients who require clinical follow-up by specialists at the hospital.

Table 32 presents the estimated annual costs associated with implementing CGM under the collaborative organisational model. Due to organisational, logistical, and financial considerations, the cost estimates assume that procurement and financing of CGM is assumed to be handled by the Norwegian Hospital Procurement Trust and funded by the Regional Health Authorities. This approach aligns with current practice, where CGM devices are procured through national tenders and distributed by *Behandlingshjelpemidler*[2]. If CGM were instead sold through pharmacies, the overall cost to society would likely be substantially higher compared to the existing tender-based procurement system.

For specialist healthcare, total costs, including initiation, training, and device follow-up of severe patients, are estimated to range from NOK [redacted] in 2026 to NOK [redacted] in 2030. For primary healthcare, follow-up costs are expected to rise from NOK [redacted] in 2026 to NOK [redacted] in 2030.

When both sectors are combined, the total cost of implementing CGM (specialist and primary care) is estimated between NOK [redacted] in 2026 and NOK [redacted] in 2030. For comparison,

[2] Behandlingshjelpemidler (treatment aids) are medical-technical devices used in the treatment of chronic illnesses or long-term health conditions. These devices are provided on loan to patients by the specialist healthcare services.

the costs of self-monitoring of blood glucose are estimated at NOK 120–167 million in 2026 and NOK 171–218 million in 2030.

The resulting budgetary consequences for the Norwegian healthcare sector are estimated between NOK [redacted] in 2026 and NOK [redacted] in 2030. These figures represent the additional cost of transitioning from SMBG to CGM in an integrated care model, where initiation and complex follow-up remain in specialist care, while routine device management is largely shifted to primary care.

Table 32*:* Budget impact for the Regional Health Authorities and for the healthcare sector overall of implementing CGM for insulin-treated T2D individuals, based on collaboration between specialist and primary healthcare (NOK)*

	2026	2027	2028	2029	2030
Specialist healthcare (SHC)					
Initiating and training	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Device follow-up (severe patients) **	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Yearly cost of the device for RHAs for those followed up at PHC	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Budgetary consequences for the RHAs	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Primary healthcare (PHC)					
Device Follow-up	61,200,000 - 96,500,000	68,200,000 - 103,500,000	75,300,000 - 110,600,000	82,300,000 - 117,600,000	89,400,000 - 124,700,000
Total Costs of implementing CGM (SHC + PHC) * **	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Current budget for SMBG** **	120,000,000 - 167,400,000	132,700,000 - 180,100,000	145,300,000 - 192,700,000	158,000,000 - 205,300,000	170,600,000 - 218,000,000
Budgetary consequences for the Norwegian Healthcare sector	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

T2D: Type 2 diabetes; CGM: Continuous glucose monitoring; RHA: Regional Health Authorities; SMBG: Self-monitoring blood glucose; SHC: Specialist healthcare; PHC: Primary healthcare

*Numbers are rounded.

**Severe patients who require follow-up by specialists at the hospital.

***It is assumed that RHAs are responsible for financing the CGM costs. Additionally, we assumed that some individuals with CGM have a cost of SMBG, and these are added to the total costs, incidence extracted from Table 31 (Initiate and training) at NOK 187.5 for CGM patients.

**** Funded by Norwegian Health Economics Administration (Helfo).

Figure 28 provides a summary of the total budgetary consequences for the RHAs of implementing CGM for insulin-treated individuals, based on different organisational models. The results indicated

that if CGM is implemented only for individuals requiring follow-up from the specialists at hospitals, the costs were estimated to range approximately between NOK [redacted] million over a 5-year period. Conversely, if CGM implementation is expanded to include a larger group, almost all individuals treated with MDI, the budget impact would be substantially higher, ranging between NOK [redacted] This scenario assumed collaboration between the specialist and primary health care sectors.

Figure 28*:* Budgetary consequences for the Regional Health Authorities of implementing CGM for insulin-treated T2D, based on different organisational models
T2D: Type 2 diabetes; CGM: Continuous glucose monitoring; SHC: Specialist healthcare; PHC: Primary healthcare
*SHC model: The budget impact is calculated for T2D individuals treated with insulin who require follow-up by specialists at the hospital.
** Collaboration between SHC and PHC model: The budget impact is calculated for T2D individuals treated with insulin who are potentially eligible for CGM.

Figure 29 provides a summary of the total net budgetary impact for the entire Norwegian healthcare sector of implementing CGM for insulin-treated T2D individuals compared to the current care, based on different organisational models, when considering the costs associated with SMBG. The results indicate that if CGM is implemented only for individuals requiring follow-up from the specialists at hospitals, the budget impact was estimated to range approximately between NOK [redacted] over a 5-year period. Conversely, if CGM implementation is expanded to include a larger group, namely, almost all individuals treated with MDI, the budget impact would be substantially higher, ranging between NOK [redacted]. This scenario assumes collaboration between the specialist and primary healthcare sectors. It should be noted that the estimated costs for the first year of implementation (2026) are considerably higher, as a large number of individuals will incur device-related costs during the initial rollout.

Figure 29*:* Budgetary impact for the entire Norwegian Healthcare system of implementing CGM for insulin-treated T2D, based on different organisational models
T2D: Type 2 diabetes; CGM: Continuous glucose monitoring; SHC: Specialist healthcare; PHC: Primary healthcare
*SHC model: The budget impact is calculated for T2D individuals treated with insulin who require follow-up by specialists at the hospital.
** Collaboration between SHC and PHC model: The budget impact is calculated for T2D individuals treated with insulin who are potentially eligible for CGM.

3.2.5.3 Budget impact analyses for subpopulations

Table 33 presents the estimated number of individuals within specific subpopulations of people with T2D on MDI therapy who are considered eligible for CGM. The estimates are based on expert opinions and reflect clinical judgment regarding groups who may derive particular benefit from CGM.

The estimated number of eligible individuals across all subgroups is projected to increase moderately over the five-year period, from approximately 4,900 in 2026 to 6,200 individuals in 2030. These individuals are assumed to initiate and follow up on CGM use within specialist healthcare settings, given their clinical complexity and the need for close monitoring.

As presented in Section 3.2.5.1, the total number of eligible individuals in the subpopulations is within the estimated range of those who require initiation and device follow-up in the specialist healthcare sector. There may also be overlap between the individuals estimated in the subpopulations and those requiring specialist follow-up.

Table 33: Number of individuals eligible for CGM in subpopulations; CGM initiation and device follow-up at the hospital

Subpopulations	2026	2027	2028	2029	2030
Individuals with T2D on MDI who continue to experience persistent challenges with hypoglycaemia despite attempts to adjust insulin doses	2,320	2,480	2,640	2,800	2,960
Individuals with insulin-treated T2D who have experienced more than one episode of severe hypoglycaemia in the past year	232	248	264	280	296
Individuals with insulin-treated T2D whose profession involves safety-critical roles	1,160	1,240	1,320	1,400	1,480
Individuals aged <60 years with insulin-treated T2D and diagnosed with intellectual disabilities	232	248	264	280	296
Women with T2D using MDI therapy who are planning pregnancy, currently pregnant, or in the postpartum period	928	992	1,056	1,120	1,184

T2D: Type 2 diabetes; CGM: Continuous glucose monitoring; MDI: Multiple daily insulin

The estimated budget impact for the Regional Health Authorities of implementing CGM for the identified subpopulations who would receive training, initiation, and follow-up at hospitals is presented in Table 34.

The total costs of providing CGM for these subgroups are projected to increase gradually from approximately NOK [redacted] in 2026 to NOK [redacted] in 2030. Among the subgroups, the largest budget impact is associated with individuals with persistent insulin dosing challenges (estimated NOK [redacted] annually) and individuals in safety-critical occupations (estimated NOK [redacted] annually).

Table 34*: Budget impact for the Regional Health Authorities of implementing CGM for the subpopulations (NOK)**

Subpopulation	2026	2027	2028	2029	2030
Individuals with T2D on MDI who continue to experience persistent challenges with hypoglycaemia despite attempts to adjust insulin doses	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Individuals with insulin-treated T2D who have experienced more than one episode of severe hypoglycaemia in the past year	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Individuals with insulin-treated T2D whose profession involves safety-critical roles	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Individuals aged <60 years with insulin-treated T2D and diagnosed with intellectual disabilities	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Women with T2D using MDI therapy who are planning pregnancy, currently pregnant, or in the postpartum period	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Total additional cost for RHAs, including all subgroups	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

T2D: Type 2 diabetes; CGM: Continuous glucose monitoring; RHA: Regional Health Authorities
*The costs, including device and personnel costs, were estimated for two weeks.

The costs of SMBG for subpopulations and the budgetary consequences for the Norwegian healthcare sector for each subgroup are presented in Appendix 8 Table A 8.2 and Table A8.3 , respectively. The results showed that extending CGM access to clinically prioritised subpopulations with high medical need would result in additional costs for the Norwegian healthcare sector of approximately NOK [redacted] in 2026, increasing to NOK [redacted] in 2030.

3.2.6 Healthcare personnel utilisation

We estimated the impact of implementing CGM for insulin-treated T2D individuals by assessing national healthcare personnel utilisation in FTEs to capture the workforce requirements for 2026. The analysis focuses on labour capacity constraints to reflect the feasibility of large-scale implementation within Norway's healthcare system. Estimates were based on two organisational models: one with initiation and device follow-up conducted entirely within specialist healthcare, and another involving collaboration between specialist healthcare and primary healthcare if CGM were implemented for a larger number of insulin-treated T2D individuals. The analysis focused specifically on specialist nurses, as they were identified as the most resource-demanding personnel group in the implementation of CGM.

National estimates of healthcare workforce availability were sourced from the NOMA's unit cost database (2025), which reports 1,663 annual work hours per FTE for all personnel care workers.

We estimated that between 3,800 and 5,800 individuals/year would be eligible for CGM initiation, training, and follow-up within specialist healthcare (SHC) in 2026.

Based on national patient projections and assumptions of collaboration between SHC and PHC, the model includes between 15,200 and 21,200 individuals eligible for CGM initiation and training within specialist healthcare, 4,800 severe patients requiring specialist follow-up, and between 10,400 and 16,400 individuals for follow-up in PHC in 2026.

Based on expert-validated process times of one hour per patient for initiation and training and approximately eight hours per patient for annual follow-up, the national FTE requirements for specialist nurses were estimated for two organisational models. In Model 1, where initiation, training, and device follow-up are conducted entirely within SHC, the estimated workforce requirement includes between 3 and 4 FTE specialist nurses for initiation and training and between 18 and 28 FTE specialist nurses for follow-up, resulting in a total of approximately 21 to 32 FTE specialist nurses within SHC at the national level (Table 35).

Table 35: Specialist nurse workforce requirement for CGM implementation in insulin-treated T2D (Specialist healthcare)

	Full-Time Equivalent (FTE)*	
	Lower range	**Upper range**
Annual work hours per FTE for all personnel care workers **	1,663	
Total estimate of eligible individuals for CGM (SHC)	3800	5800
Number of patients (SHC)- Initiation and training	3800	5800
Specialist nurses (SHC) for initiating and training (all patients), hour	1.00	1.00
Specialist nurses FTE (SHC) for initiating and training, % of total FTE	0.0006	0.0006
Required number of specialist Nurses (FTE) for implementing CGM for T2D treated with Insulin-initiating and training (SHC)	**3**	**4**
Specialist nurses (SHC) for device follow-up	8.00	8.00
Specialist nurse FTE/per year (SHC) for device follow-up, % of total FTE	0.0048	0.0048
Required number of specialist nurses for implementing CGM for T2D patients- device follow-up (SHC)	**18**	**28**
Total required number of specialist nurses (FTE) for implementing CGM for T2D treated with (SHC)	**21**	**32**

T2D: Type 2 diabetes; CGM: Sensor-based glucose monitoring; SHC: Specialist healthcare; PHC: Primary healthcare
*Full-Time Equivalent (*årsverk* in Norwegian): represents the workload of a full-time employee over a specified period (one year)
**Source: (84)

In Model 2, representing collaboration between specialist healthcare and primary healthcare, the estimated requirement for specialist nurses in SHC is between 9 and 13 FTE for initiation and training and 23 FTE for follow-up, yielding a total of 41 to 49 FTE specialist nurses in SHC. For PHC, the required number of specialist nurses for follow-up is estimated to range between 50 and 79 FTE, reflecting the larger number of patients managed at the primary care level in this model (Table 36).

Overall, the national implementation of CGM for insulin-treated T2D patients is estimated to require between ninety-one and one hundred twenty-eight FTE across the healthcare sector.

Table 36*:* Specialist nurse workforce requirement for CGM implementation in insulin-treated T2D (Specialist and Primary healthcare sector)

	Full-Time Equivalent (FTE)*	
	Lower range	**Upper range**
Annual work hours per FTE for all personnel care workers **	1,663	
Total estimate of eligible individuals for CGM (collaboration model between PHC and SHC)	15,200	21,200
Number of patients (SHC)- Initiation and training	15,200	21,200
Number of patients (SHC)- device Follow-up (severe patients)	4,800	4,800
Total number of patients (PHC)- device follow-up	10,400	16,400
Specialist nurses (SHC) for initiating and training (all patients), hour	1.00	1.00
Specialist nurses FTE (SHC) for initiating and training, % of total FTE	0.0006	0.0006
Required number of specialist Nurses (FTE) for implementing CGM for T2D treated with Insulin-initiating and training (SHC)	**9**	**13**
Specialist nurses (SHC) for device follow-up of severe patients, hour	8.00	8.00
Specialist nurses FTE/per year (SHC) for device follow-up, % of total FTE	0.0048	0.0048
Required number of specialist Nurses (FTE) for T2D treated with Insulin (SHC)	23	23
Required number of specialist Nurses for implementing CGM for severe T2D patients-device follow-up (SHC)	**32**	**36**
Total required number of specialist Nurses (FTE) for implementing CGM for T2D treated with (SHC)	**41**	**49**
Specialist nurses for device follow-up (PHC), hour	8.00	8.00
Specialist nurses FTE/per year (PHC) for device follow-up, % of total FTE	0.0048	0.0048
Required number of specialist Nurses (FTE) for implementing CGM for T2D treated with Insulin- follow-up (PHC)	**50**	**79**

T2D: Type 2 diabetes; CGM: Sensor-based glucose monitoring; SHC: Specialist healthcare; PHC: Primary healthcare
*Full-Time Equivalent (*årsverk* in Norwegian): represents the workload of a full-time employee over a specified period (one year)
**Source: (84)

4. Organisational aspects

In this chapter, we describe organisational aspects that could potentially be influenced by expanding the availability of CGMs to a wider group of individuals with T2D, compared to current levels.

Of particular interest are:

1. How is the management of T2D organised within the Norwegian healthcare system?
2. What is the current practice for assigning CGM to individuals with T2D?
3. What organisational aspects will be affected if the provision of CGM is expanded to more individuals with T2D than is the case today?

4.1 Methodology for obtaining information

Our approach adheres to the methodology outlined in the Norwegian Institute of Public Health's manual "Slik oppsummerer vi forskning" (2).

The chapter is based on input from the expert group and information from guidelines to outline current practices (12). We also incorporated relevant information available online from healthcare institutions (127-129) and the Norwegian Diabetes Association (130). To gather insights into CGM allocation routines for T2D in other countries, we contacted HTA agencies in Sweden, Denmark, and Finland. Furthermore, we used literature identified through our systematic literature search, as described in Section 2.1.3, along with additional references found in the bibliographies of these publications.

4.1.1.1 Limitations

Our methodological approach has certain limitations, as it relies on published literature and input from the expert group. As the clinical experts represent the Norwegian health trusts, it is assumed that they have a comprehensive understanding of the organisational aspects of the healthcare system, allowing them to provide valuable insights into the issue at hand. However, it should be emphasised that the interpretation of the literature and clinician input is the responsibility of NOMA.

4.2 Organisation of diabetes care in Norway

According to the Norwegian guideline for diabetes (12), the treatment and follow-up of individuals with T2D should primarily occur under the care of their general practitioner (GP), regardless of whether they are treated with insulin or not. However, individuals with poor blood glucose control or complex comorbidities should be referred to multidisciplinary teams (diabetes teams) within the specialised healthcare services for treatment either periodically or permanently (12). In such instances, responsibility for the patient’s care is shared between the GP and the specialist healthcare service (12).

4.2.1 Diabetes teams: composition and responsibilities

According to the Norwegian guideline for diabetes (12), a diabetes team should consist of a senior consultant with specialised expertise in diabetes, a diabetes nurse, and a clinical dietitian. Other specialists may also be part of or affiliated with the team (12).

The responsibilities of the diabetes team (12) include patient care (i.e., consultations, referrals, and development of individual treatment plans), education and training for patients, their relatives, and healthcare professionals, as well as other diabetes-related activities. These additional activities involve collaboration with primary healthcare providers, community institutions, biomedical engineers for laboratory quality assurance, and pharmacists regarding medication use and medical aids (12). Furthermore, the diabetes teams are expected to support research on diabetes prevention and treatment in partnership with university hospitals (12).

4.3 Current practice for assigning CGM to individuals with T2D

In Norway, individuals with T2D may, in specific cases, be eligible to receive a CGM if they require daily insulin and struggle to achieve optimal glucose levels (12). However, when a medical product (including both pharmaceuticals and medical devices) is under national assessment within 'Nye metoder,' it should not be implemented (43). For this reason, as outlined in Section 1.4.1, a group exemption allows the provision of CGM to individuals with insulin-treated T2D (44) while NOMA's HTA is ongoing.

Eligibility for CGM in T2D requires either treatment in a hospital outpatient clinic ("diabetesklinikk") or referral to the specialist healthcare services by a GP (130). A hospital doctor or diabetes nurse applies for a CGM device on behalf of the user (130). According to the clinical experts, applications for CGMs are assessed by the diabetes team at hospitals, with decisions often made in collaboration with the hospital specialist director. The devices are supplied through Treatment Aid ("Behandlingshjelpemidler") at hospitals. An overview of devices included in the current financial agreement, negotiated by the Norwegian Hospital Procurement Trust ("Sykehusinnkjøp HF"), is provided in Table 1, Section 1.3.

According to the clinical experts, individuals using CGMs distributed through Treatment Aid are followed up by specialist healthcare services, primarily through diabetes outpatient clinics. Experts further note that CGM training is provided by diabetes nurses, and follow-up care involves both nurses and doctors.

Data from the 2024 diabetes outpatient clinics' report, provided by clinical experts, indicate that 9,362 individuals with T2D visited the clinics, of whom 97% were receiving insulin treatment and 34.5% were using CGM, corresponding to approximately 3,200 individuals. However, the clinical experts also note that some individuals purchase CGMs out of pocket, though they do not have an overview of the number of such cases.

The Norwegian Diabetes Association notes that practices for allocating CGM devices to individuals with insulin-treated T2D vary across Norway (130). They are therefore calling for clearer guidelines regarding the allocation of such devices for this population (130).

4.4 Potential consequences of expanding the use of CGM in insulin-treated T2D

The clinical experts recommend that decisions regarding the allocation of CGM for individuals with insulin-treated T2D continue to be managed by diabetes teams in hospitals, as is currently the case. Additionally, specialists often adjust treatment regimens, simplify them, and may even recommend reduced glucose monitoring for less complex regimens.

Based on the clinical experts' experience, it is estimated that selected individuals using a combination of basal and rapid-acting insulin could benefit from CGM use, either for a short period or a longer duration. In this context, 'benefit' refers to the ability of these individuals to use CGM to achieve improved glycaemic regulation. The experts noted that individuals who already have good glycaemic control are unlikely to derive substantial benefits from CGM. Offering CGM to individuals with insulin-treated T2D who are likely to benefit is expected to result in either a similar or modest increase in device allocation compared to current levels.

To facilitate a comparison of practices in Norway with international guidelines, Table 37 provides an overview of recommendations for CGM use in individuals with T2D on insulin therapy across Scandinavia (131-135), alongside the clinical guideline from the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (136).

Although CGM recommendations for individuals with T2D vary between countries, they generally support CGM use for those on intensive insulin therapy (e.g., multiple daily injections or basal-bolus regimens) who experience recurrent hypoglycaemia, impaired awareness of hypoglycaemia, or difficulties with self-monitoring (see Table 37). Some recommendations also suggest the short-term or

periodic use of CGM to optimise treatment or address specific needs, such as supporting behavioural adjustments or medication changes.

Table 37. Recommendations for CGM use among individuals with insulin-treated T2D

Guidelines	Recommendations
The National Board of Health and Welfare (Socialstyrelsen), Sweden (131)	• Swedish healthcare services may offer isCGM to individuals with T2D who are treated with both mealtime and basal insulin and experience recurrent issues with hyperglycaemia or hypoglycaemia (priority 6)*. • In exceptional cases, Swedish healthcare services may offer rtCGM to individuals with T2D who are treated with both mealtime and basal insulin and experience recurrent issues with hyperglycaemia or hypoglycaemia (priority 8)*.
The Swedish Medical Technologies Product Council (MTP Council) (132)	Updated recommendation on FreeStyle Libre and FreeStyle Libre 2 (2025-04-24) #: • isCGMs may be used by patients with T2D who are treated with basal insulin in combination with mealtime insulin and have an HbA1c level exceeding 60 mmol/mol, or who experience recurrent severe hypoglycaemic episodes despite efforts to adjust insulin doses. ○ Attempts at lifestyle changes and optimisation of treatment with non-insulin antidiabetic medications should have been undertaken. • Use for a limited period to optimise treatment may also be considered. • In other cases, refrain from using continuous glucose monitors for individuals with T2D.
Duodecim, Good medical practice, Finland (133)	Working group appointed by the Finnish Medical Association Duodecim, the Association for Internal Medicine in Finland and the Medical Council of the Diabetes Association recommends: • CGM for individuals with T2D treated with multiple daily insulin injections. For individuals with T2D not treated with insulin or who are treated with basal insulin, routine CGM is not recommended. • In these cases, a few weeks of targeted monitoring may be considered with careful deliberation.
Treatment council (Behandlingsrådet), Denmark (134)	The Danish Health Technology Council has no recommendation for CGM use in T2D.
Danish Endocrinological Society, Denmark (135)	The Danish Endocrinological Society recommends: • Permanent or periodic CGM use for motivated individuals with T2D who are on a basal-bolus insulin treatment plan and receiving ongoing care in a diabetes clinic. • Periodic CGM use for individuals with T2D who are not on insulin or not following a basal-bolus treatment plan, to support behavioural adjustments and/or medication changes in cases of dysregulation.
NICE (136)	The NICE guideline recommends offering isCGM to adults with T2D on multiple daily insulin injections if any of the following criteria are met: • They experience recurrent or severe hypoglycaemia. • They have impaired awareness of hypoglycaemia. • They have a condition or disability (such as a learning disability or cognitive impairment) that prevents them from self-monitoring blood glucose using capillary blood glucose testing but would allow them to use an isCGM device (or have it scanned on their behalf). • They would otherwise require self-monitoring of blood glucose at least 8 times per day.

isCGM: intermittently scanned continuous glucose monitoring; rtCGM: real-time continuous glucose monitoring; T2D: type 2 diabetes

* A higher number indicates a lower priority

The MTP Council has decided to conduct a new evaluation of CGM devices for patients with type 2 diabetes. Until the evaluation is completed, the current recommendation remains in effect

The clinical experts expressed concern that some older individuals may struggle to use the CGM device, particularly as the average age of individuals with insulin-treated T2D in Norway is approximately 67 years. The experts highlight potential issues such as the misapplication of the device, technical problems, and an increased need for follow-up in cases of incorrect measurements, which could place additional pressure on specialist healthcare services.

It should be noted that the older population with diabetes varies widely in health status due to differences in age, physical condition, and social factors (137). This calls for tailored goals and approaches for diabetes management involving technology. Regular assessments of functional and cognitive status may be needed to understand their impact on the ability to use diabetes devices, along with the need for educational support and/or caregiver involvement (137).

4.4.1 Training of individuals with insulin-treated T2D and their relatives

Research indicates that training in the use of CGM can lead to improved blood glucose regulation compared to conventional training or no training (76;138-140). The Norwegian guideline for diabetes (12) states that specialist healthcare services should provide education to all individuals newly diagnosed with diabetes about the condition and its management. However, most individuals with insulin-treated T2D who will require CGM training are likely to have lived with T2D for an extended period before starting insulin therapy. Consequently, dedicated training courses will likely be necessary for those deemed eligible for CGM use.

All RCTs in this HTA included some form of educational support to participants using CGM and SMBG, as detailed in Table 38. A full overview of the training provided in each study is available in Appendix 9. In summary, CGM groups received education focused on interpreting CGM data, adjusting insulin doses, carbohydrate counting, and making lifestyle changes. SMBG groups, on the other hand, received training in traditional diabetes management methods, including using SMBG devices, adjusting insulin doses, and general diabetes care.

Table 38. Overview of training and education provided in the HTA included studies

Study and aim	Group	Educational component
Ajjan 2016 (74)	CGM group	• Educational discussions with HCPs focused on adjusting insulin doses. • Topics included hypoglycaemia management, re-education on carbohydrate counting, and the effects of exercise. • Insulin adjustments were tailored to fasting hyperglycaemia and post-prandial glucose levels
	SMBG group	• No specific educational intervention: standard care recommendations were provided by HCPs.
Beck 2017 (38)	CGM group	• Participants received general counselling about CGM use and individualised recommendations for incorporating CGM data into blood glucose management.
	SMBG group	• No specific educational intervention beyond general counselling and recommendations based on SMBG data.
Bergenstal 2022 (24)	CGM group	• Basic education on CGM data usage for dietary and medication adjustments. • Clinicians reviewed Ambulatory Glucose Profile (AGP) reports with participants during each visit to assist with therapy changes
	SMBG group	• Structured SMBG education (four tests daily) • Participants received practical learning through 7-point blood glucose profiles for clinical decision-making
Haak 2017 (75)	CGM group	• No specific training on interpreting sensor glucose data. • Discussions during visits included glucose control, diet/lifestyle effects on glucose trends, and insulin dose modifications.
	SMBG group	• Participants were instructed to record blood glucose levels and other events (e.g., severe hypoglycaemia) in a diary. • No formal education beyond standard SMBG practices.
Kim 2024 (76)	CGM group 1	• Structured education sessions (five in total) focused on insulin dose and timing adjustments, carbohydrate counting, and reviewing CGM patterns.
	CGM group 2	• Participants learned how to achieve postprandial glucose targets and ensure glucose levels returned to target after meals.
	SMBG group	• Conventional education sessions (three in total) focused on insulin dose adjustments based on SMBG data.
Lever 2024 (77)	CGM group	• Participants received training on the Dexcom G6 system, including interpretation of alerts, trend arrows, and graphs. • Insulin dosing advice was provided based on blinded CGM data.

	SMBG group	• Training on SMBG devices was provided, including the use of SmartLog® software to view and export glucose results.
Lind 2024 (40) (see also elaboration below)	CGM group	• Participants received interactive, hands-on CGM education. • Instructions were provided on interpreting CGM data and understanding the relationship between glucose and diabetes self-management.
	SMBG group	• Peer support sessions facilitated by the primary investigator involved participatory methods and peer exchange.
Martens 2021 (42) / **Aleppo 2021** (66)	CGM group	• Participants received individualised glucose targets, basal insulin titration, meal planning basics, hypoglycaemia management, and medication adherence guidance. • Study clinicians provided advisory expertise on glucose data interpretation and therapy adjustments.
	SMBG group	• Participants attended general diabetes education sessions (individual or group) consistent with the site's usual program. • Topics included glucose targets, insulin titration, meal planning, and hypoglycaemia management.
Yaron 2019 (41)	CGM group	• Counselling included diabetes management instructions and detailed carbohydrate counting consultation by trained diabetes nurses and a dietitian.
	SMBG group	• Participants received the same counselling and carbohydrate counting consultation as the CGM group.

CGM: continuous glucose monitoring; SMBG: self-monitoring of blood glucose via finger-pricks; HPC: healthcare professionals; AGP: ambulatory glucose profile

Kim and colleagues (76) investigated the impact of CGM combined with structured education, CGM with conventional education, and SMBG with conventional education on HbA1c as the primary outcome. Their findings revealed that isCGM leads to a greater reduction in HbA1c in adults with T2D on MDI when education on interpreting graphical patterns in CGM data is provided.

Of particular interest to the Norwegian healthcare service may be the trial by Lind and colleagues (40) which demonstrated that the use of CGM, combined with structured education, led to improved self-reported health behaviours among participants. As part of the trial, the researchers developed and implemented a three-hour training programme tailored specifically for individuals with insulin-treated T2D (141). This programme was well-received by participants, and the authors suggested that it could be integrated into the initiation of CGM use outside the context of a clinical trial (141). Elements of the programme appear similar to the training offered to individuals newly diagnosed with diabetes in specialist healthcare services in Norway (127). However, Lind and colleagues' course includes specific training in the use of CGM, such as practical instruction on device insertion, handling, and data interpretation (141).

Norwegian healthcare services could potentially adapt elements of Lind and colleagues' course to tailor training programmes to the Norwegian context. Furthermore, as specialist healthcare services already possess expertise in training individuals with T1D on CGM use, this expertise could be leveraged and expanded to provide training for individuals with insulin-treated T2D and their relatives. However, an important consideration when educating individuals with insulin-treated T2D is their digital and health literacy levels (142;143), which must be taken into account to ensure the training is appropriately designed and delivered.

4.4.2 Competence among healthcare personnel

To ensure effective education on the use of CGM devices for individuals with insulin-treated T2D, it is important that healthcare personnel—particularly newly trained diabetes nurses or those with limited experience in diabetes care—have a thorough understanding of the device's technical functionalities. Diabetes teams at outpatient diabetes clinics play a key role in providing education to healthcare professionals on diabetes-related topics (12). While the technical aspects of CGM devices may be less complex compared to other diabetes technologies, training may still be required to ensure that the workforce is adequately prepared to support patients.

Most research on the educational needs of healthcare personnel regarding the technical specifications of CGM devices and related equipment primarily focuses on their use for individuals with T1D (144-148).

Qualitative research conducted among healthcare personnel responsible for the follow-up of individuals with T1D highlights that their competence in managing various types of technical diabetes devices may sometimes be limited (144-147). Healthcare professionals have expressed a need for further training in technology and standardised clinical guidance (145-147). Such training would enable them to provide optimal support to users in their daily lives, as well as in situations where non-critically ill individuals with personal CGM devices are admitted to the hospital (149).

In a Norwegian qualitative study on diabetes nurses' experiences with patient education in insulin pump therapy for individuals with T1D, the nurses reported both a need and a desire to stay informed about the medical devices available for individuals with diabetes (148). They also emphasised the importance of sharing experiences with other diabetes nurses, as not all diabetes outpatient clinics have fully developed diabetes teams to facilitate discussions about various challenges (148). The Norwegian Diabetes Association supports the view that healthcare personnel should receive training on how to use the functionalities of diabetes devices as effectively as possible (130).

4.4.3 Digital follow-up and secure digital solutions

Personal CGM devices allow data sharing with family members and healthcare professionals (29-31). Wireless transmission of data from CGM devices to healthcare professionals can pave the way for broader use of e-consultations. An e-consultation is a user-initiated message to a healthcare provider, which may contain sensitive information and attachments, with responses typically provided within five working days (150). Telemedicine extends the concept of e-consultations by enabling real-time monitoring of users by healthcare providers. Currently, there is limited evidence to support telemedicine as being more effective than standard practice for various conditions, including diabetes (151). However, telemedicine is regarded as a safe alternative for providing self-management support in diabetes (151).

A study on telemonitoring of individuals with insulin-treated T2D is planned in Denmark (the DiaMonT study), where participants will be provided with CGM devices monitored by healthcare personnel, who will maintain contact via phone throughout the study period (152). The researchers behind the DiaMonT study believe it has the potential to serve as a foundation for implementing telemedicine for patients with insulin-treated T2D in Denmark (152). In Norway, at Vestre Viken Hospital Trust, digital follow-up for individuals with T1D in diabetes outpatient clinics was introduced in 2024 (129). This service involves users answering questions via an application every four months. Along with recorded blood glucose values, the data are sent from the application to the hospital for assessment and follow-up by a diabetes nurse or doctor. Individuals are contacted for further follow-up if the data indicates a worsening of their condition. If no deterioration is observed, in-person hospital check-ups can be postponed (129). The application also enables individuals to send messages and communicate with the hospital when needed. However, the digital follow-up service does not currently appear to include patients with insulin-treated T2D.

Notably, both medical devices with wireless data transmission (153) and healthcare institutions (154) are vulnerable to cyberattacks. Protecting diabetes devices requires robust cybersecurity measures (153) and collaboration among regulatory bodies, certification agencies, solution providers, and manufacturers (153). Additionally, secure IT systems and digital safety training for healthcare staff are essential within the healthcare sector (154). The Norwegian Diabetes Association highlights the need for secure data transfer from devices to healthcare providers (130). They suggest that combining safe data transmission with staff training could promote e-consultations, save time, and reduce costs for both users and healthcare services (130).

5. Patient perspectives

In this chapter, we describe and discuss patient perspectives related to the use of CGMs for individuals with insulin-treated T2D.

Of particular interest are:

1. The burden of living with insulin-treated T2D
2. Experience of current T2D management
3. Experience with and expectations of the CGM device (in particular, what would be valued most about the technology and issues regarding managing technology administration and side effects)

5.1 Methodology for obtaining information

Our approach adheres to the methodology outlined in the Norwegian Institute of Public Health's manual "Slik oppsummerer vi forskning" (2).

The chapter is primarily based on information provided by the Norwegian Diabetes Association. We arranged a meeting with the Association and utilised our Norwegian adaptation of the HTAi questionnaire for patient input (155) to gather information. Two members of the Central Board ("Sentralstyret") of the Norwegian Diabetes Association completed the questionnaire on behalf of its members. We summarised the input from the Association using AI. The process started by uploading the input into NOMAs secure Large Language Model (ChatDMP) and applying a prompt that had been developed and verified by NOMA. The resulting summary was then reviewed and quality-checked by the project manager, who initiated an iterative process involving edits and multiple interactions with ChatDMP until the final product was achieved. For the sake of transparency, the full input is provided in Appendix 10.

We used relevant systematic reviews and qualitative studies identified through the screening process outlined in Section 2.1.3 to compare and discuss the findings from our questionnaire responses with those from published literature in Section 6.4.

5.1.1 Limitations

Our approach has some limitations, as it does not involve conducting a systematic review of patient experiences, nor does it constitute primary research. Consequently, the description is confined to insights provided by the Norwegian Diabetes Association, which are viewed in the context of the published literature in Section 6.4.

5.2 Input from the Norwegian Diabetes Association

The Norwegian Diabetes Association is an independent, non-profit organisation that represents individuals with diabetes, as well as those affected by or interested in the condition. As of 2025, it has approximately 32,700 members, including 14,000 with T2D and 11,000 with T1D. Its membership also includes 1,900 healthcare professionals and 1,600 relatives. Additionally, 57% of members are aged over 60, and 55% are women.

The Association is funded through membership fees, donations, inheritances, sponsorships from pharmaceutical and device suppliers, and grants from entities such as the Directorate of Children, Youth and Family Affairs, the Norwegian Directorate of Health, Norsk Tipping, and the DAM Foundation.

The Association's understanding of the T2D population, its needs, and the potential benefits of CGM is informed by statistics from inquiries to the Diabetes Line helpline (an information service of the Norwegian Diabetes Association), insights shared by individuals with T2D interacting with expert councils and committees composed of healthcare professionals and user representatives, as well as internal surveys, and research.

5.2.1 The burden of living with insulin-treated T2D

The Norwegian Diabetes Association did not provide information solely related to the burden of living with insulin-treated T2D. Instead, they provided information on the burden of living with T2D in general.

The Association highlighted that T2D is a chronic condition requiring continuous self-management and follow-up, substantially impacting individuals' quality of life. Daily life revolves around demanding choices related to diet, physical activity, medication, and stress management. Many individuals experience physical and mental exhaustion, social limitations, and financial strain as a result of the condition. For those with insulin-treated T2D, constant vigilance is required to assess how various factors influence blood glucose levels, which can be both mentally and physically draining.

Psychological challenges are common, with fear of hypoglycaemia, guilt over poor regulation, and social stigma dominating daily life for many individuals. These factors often contribute to reduced work capacity and the need for workplace accommodations. Socially, individuals may face challenges explaining their condition during meals or managing spontaneity in social settings, further limiting their participation in daily activities.

The Norwegian Diabetes Association emphasised that certain groups face heightened challenges in managing T2D. Older individuals with multiple chronic diseases, those with reduced cognitive or physical function, and individuals with low health literacy often struggle with effective self-management. Socially and economically vulnerable groups may lack access to necessary equipment and healthy food, while immigrants and minorities often encounter language barriers and cultural differences that complicate adherence to treatment recommendations.

Relatives of individuals with T2D also face difficulties. Caregivers often struggle to provide effective support due to limited influence on treatment decisions and lack of access to blood glucose data. Acute concerns, such as hypoglycaemia, and the need to balance the individual's autonomy with their care needs can lead to stress, negatively impacting caregivers' own health and well-being.

5.2.2 Experience with current management of T2D

The Norwegian Diabetes Association addressed not only the experiences of individuals with insulin-treated T2D but also those living with T2D in general.

The Association noted that current treatment options for T2D include lifestyle changes, oral medication, and finger-prick blood glucose monitoring when initiating insulin therapy. While these measures can be effective, many individuals encounter challenges in implementing them. Adjusting diet and physical activity can be difficult without adequate guidance, and insulin therapy carries the risk of hypoglycaemia, which can negatively impact quality of life.

Finger-prick blood glucose monitoring is widely used but perceived by many individuals as painful, inconvenient, and disruptive to daily life. Traditional monitoring methods provide only snapshots of blood glucose levels rather than continuous data, which can lead to uncertainty and inappropriate treatment decisions, such as taking too much or too little insulin.

Certain groups face additional challenges in using existing treatments and equipment for T2D. Physical limitations, psychological barriers, and social stigma often interfere with effective management. Vulnerable groups, such as older individuals, those with cognitive or physical impairments, and economically disadvantaged individuals, may struggle to access or use treatment effectively, further exacerbating health disparities.

5.2.3 Experiences and expectations of CGM devices

The Norwegian Diabetes Association highlighted CGM as a technology with the potential to substantially improve the daily lives of individuals with insulin-treated T2D. CGM provides real-time data and trend information, enabling individuals to adjust their treatment promptly and avoid glucose fluctuations. The reduced reliance on finger-prick testing and alerts for hypo- and hyperglycaemia

enhance safety and reduce stress and increase the patients understanding of how their blood glucose levels are affected by food, activity and other circumstances.

Feedback shared with the Association from individuals with insulin-treated T2D who have used CGM indicates fewer episodes of hypoglycaemia, improved HbA1c levels, and greater peace of mind, particularly at night. Relatives also benefit, as CGM reduces their worry and enhances their ability to provide support. The Association noted that CGM can positively impact quality of life by reducing fatigue, dizziness, and headaches, while increasing confidence in physical activity and decreasing anxiety. Newly diagnosed individuals with T2D may also benefit from using CGM temporarily to better understand how food and physical activity affect blood glucose levels.

Despite its advantages, the Norwegian Diabetes Association acknowledges that CGM devices are not without challenges. Some individuals report discomfort from wearing the device, as well as skin irritation at the sensor site. Financial barriers remain a significant obstacle, as access to reimbursement for CGM is limited. The Association observes that more affluent individuals with T2D often choose to fund CGM privately, contributing to a growing socioeconomic divide within the healthcare system. Over time, such inequality risks exacerbating existing health disparities, leaving economically disadvantaged individuals with greater difficulties in managing their condition effectively compared to those with stronger financial resources.

Position statement from the Norwegian Diabetes Association

The Norwegian Diabetes Association has prepared a position statement on access to CGM for individuals with T2D, developed in consultation with the Executive Committee of the Medical Advisory Council (156):

The Norwegian Diabetes Association recommends that the following individuals with T2D should have access to CGM:

- Patients undergoing multiple daily injection therapy with insulin.
- Patients using 1–2 doses of long-acting insulin who experience recurring hypoglycaemia that cannot be resolved through adjustments to their treatment.

The Norwegian Diabetes Association also supports the short-term use of CGM (e.g., 2–4 weeks) for certain individuals with T2D in the following situations:

- During educational sessions and/or when there is a need for increased motivation to adopt healthier lifestyle habits. Users can benefit from observing how their glucose levels are influenced by daily activities, particularly diet and physical activity.
- When investigating unsatisfactory blood glucose regulation. CGM can provide valuable insights into specific times of day and situations where blood glucose levels are particularly high or low.

6. Discussion

6.1 Discussion of effectiveness and safety

The clinical effectiveness and safety of CGM use were evaluated across multiple outcomes compared to SMBG in individuals with insulin-treated T2D.

6.1.1 Key findings from the systematic review of effectiveness and safety

The systematic review included nine RCTs and three non-RCTs to assess clinical outcomes related to the use of CGM compared to SMBG in individuals with insulin-treated T2D. The findings from the systematic review and meta-analyses indicate that CGM offers certain advantages over SMBG for adults with poorly controlled insulin-treated T2D. However, no evidence was identified specifically for the predefined subgroups. Furthermore, no evidence was available regarding the use of CGM in individuals with well-controlled or optimally managed insulin-treated T2D. All studies received industry funding.

6.1.1.1 Findings from RCTs

Based on RCTs, CGM demonstrated a statistically significant reduction in HbA1c compared to SMBG (moderate certainty), though the reduction did not meet the predefined MCID. CGM also increased TIR (moderate certainty), with clinically meaningful improvements suggested, though not confirmed with certainty. TBR and diabetes-related late vascular complications results were inconclusive due to the evidence mainly being of very low certainty. No statistically significant differences were found between CGM and SMBG for total, severe, or nocturnal hypoglycaemia, TAR (>10.0 mmol/L threshold), glycaemic variation, QoL, or mental health outcomes, with varying degrees of confidence in the evidence. None of the trials reported mortality in the published reports. CGM demonstrated a favourable safety profile with mild to moderate adverse events, such as skin reactions.

6.1.1.2 Findings from non-RCTs

Non-RCTs reported statistically significant reductions in HbA1c among CGM users compared to non-users, with the greatest improvements observed at 12 months. However, these findings were based on low-certainty evidence and did not consistently meet the predefined MCID. Some studies reported statistically significant reductions in severe hypoglycaemia among CGM users. However, the results were inconclusive due to the evidence being of very low certainty. One study reported statistically significant reductions in hospitalisations for stroke, myocardial infarction, and heart failure in CGM users (moderate certainty evidence), but no statistically significant changes in neuropathy (very low certainty evidence) were observed.

6.1.2 Is the evidence comprehensive and applicable?

All included RCTs and non-RCTs investigated the effectiveness of CGM use compared to SMBG, which is sometimes referred to as standard care, in individuals with insulin-treated T2D. This aligns with the inclusion criteria and the commission from ‘Nye metoder.’ While all our prespecified outcomes were addressed by the included studies, not every study covered all outcomes. The outcome of mortality was only reported in the trial registries of three RCTs. Importantly, none of the included studies specifically investigated the prespecified subgroups defined by the commissioner, and as a result, outcomes for these subgroups could not be addressed in this HTA.

6.1.2.3 Participants

All participants in the included studies were individuals with insulin-treated T2D. However, none of the studies included participants who matched the descriptions of the predetermined subgroups.

The HbA1c inclusion criteria in the RCTs required a minimum level of 53 mmol/mol (7%). Baseline HbA1c levels across all included studies (RCTs and non-RCTs) were approximately 70 mmol/mol (8.6%), suggesting that the findings are primarily relevant to individuals with uncontrolled, insulin-

treated T2D. However, determining the exact baseline HbA1c level was challenging, as one trial reported the median instead of the mean.

The mean age of participants across the studies was approximately 61 years, although the exact mean age was difficult to determine because one trial reported median values rather than the mean. Nonetheless, this approximate mean age was slightly lower than the average age of individuals with insulin-treated T2D in Norway (approximately 67 years), which was used in the health economic analysis. This value is also closely aligned with the mean age reported in the Swedish study by Nathanson and colleagues (3).

Similarly, determining the exact duration of T2D was challenging, as two trials reported median values rather than mean values, and one study did not provide any information about the duration of T2D in the study population. Nevertheless, the approximate mean duration of T2D at baseline across the remaining studies was approximately 16 years. This likely reflects the prolonged progression of T2D to an advanced stage requiring insulin therapy to regulate blood glucose levels. We believe these findings are representative of individuals with insulin-treated T2D in Norway.

6.1.2.4 Clinical applicability

Two of the included studies, one RCT and one non-RCT, were conducted in Denmark (40) and Sweden (3), respectively. Two RCTs were conducted in South Korea (76) and New Zealand (77), while the remaining RCTs and non-RCTs were carried out in high-income countries in Europe and the United States. For the RCTs, we consider the results likely transferable to Norway. However, when accounting for similarities and differences in health systems, which are more relevant for non-RCTs, the results may not be fully transferable to Norway, except for the non-RCT conducted in Sweden (3), which was used in the health economic model.

An evident limitation of the HTA's findings is that some of the CGM devices used are older models compared to those currently available. Manufacturers are continuously improving their products, enhancing both accuracy and user-friendliness. However, the concept of continuous glucose monitoring of interstitial fluid, as compared to standard self-monitoring of blood glucose, remains relevant. In this regard, the results are likely applicable to the use of more modern devices.

Data from the included RCTs suggest that CGM has a favourable safety profile, with mild to moderate adverse events such as skin reactions. However, from January to October 2025, 77 serious events were reported with the FreeStyle Libre 3 Plus (400,000 units on the Norwegian market) and 88 with the Simplera CGM (59,000 units) to NOMA (157). While the number of events is low relative to the number of devices in use, manufacturers are required to investigate and report serious incidents to NOMA (157). Users are advised to have blood glucose meters available for capillary blood glucose measurements when CGM readings do not match symptoms (29;31;157).

It is important to emphasise that CGM devices do not treat or manage diabetes or directly prevent hypo- or hyperglycaemia. Their effectiveness relies on the user's ability to respond appropriately to the alarms and trend indicators provided by the device. Therefore, comprehensive and personalised education is important to ensure proper use of the devices and to maximise their potential benefits. This point is also emphasised by clinical experts and the Norwegian Diabetes Association, who highlight the importance of user education in achieving optimal outcomes.

6.1.3 Can we trust the evidence?

The certainty of evidence indicates the level of confidence we have that the effect estimates closely reflect or accurately represent the "true" impact of an intervention on a specific outcome (158). One of the key benefits of the GRADE approach is its ability to make our assessments transparent and open to critique. While GRADE provides a structured framework for systematically evaluating the certainty of evidence, the final assessments still rely on subjective judgement. As a result, we acknowledge that others may interpret or evaluate the certainty of evidence differently.

Details on the GRADE assessment are provided in Section 2.2.6 and Appendix 6. All results were downgraded by at least one level, with “moderate certainty” being the highest confidence rating assigned.

6.1.3.5 Risk of bias and grading of certainty in the evidence in included RCTs

The risk of bias assessment is instrumental in determining the certainty of the evidence using the GRADE framework. We conducted a thorough assessment of the risk of bias in the included RCTs using the ROB v2 tool (60). While many of the trials were well conducted, several concerns regarding the risk of bias were identified, as detailed in Appendix 4. Issues related to bias were identified across all assessed domains in the RCTs, with the lack of blinding being the most prominent concerns. This limitation likely contributed to differential self-management of T2D, as CGM provides a continuous range of data, whereas SMBG only offers snapshots of blood glucose levels. However, it is important to note that this continuous feedback is also the key advantage of CGM and may represent the very effect that the studies aim to capture. While this feature could inherently bias the outcomes in favour of CGM, it simultaneously reflects the intended benefit of the technology in potentially promoting more effective self-management behaviours.

GRADE assessment of RCT outcomes

The identified risks of bias were the primary factors contributing to the downgrading of confidence in the effect estimates of RCT outcomes, as assessed using the GRADE framework. Downgrading solely due to risk of bias resulted in moderate certainty for three outcomes: HbA1c, TIR, and TAR >10 mmol/L, with the latter showing no statistically significant difference between groups. Other effect estimates derived from synthesising data across RCTs were judged to have low or very low certainty. This additional downgrading was mainly due to a combination of 1) risk of bias, 2) inconsistency (heterogeneity in the meta-analyses), and/or 3) imprecision caused by wide confidence intervals, which indicate some or substantial uncertainty in the effect estimates.

6.1.3.6 Risk of bias and grading of certainty in the evidence in non-RCTs

We assessed the risk of bias in the included non-RCTs using the ROBINS-I tool (61). Although the studies were generally well conducted, several concerns regarding the risk of bias were identified, as detailed in Appendix 4. The primary reasons for downgrading the risk of bias in HbA1c, severe hypoglycaemia, and diabetes-related late vascular complications outcomes in non-RCTs were confounding and selection bias. Additional factors, including measurement bias, deviations from intended interventions, and missing data, also contributed to the downgrading.

GRADE assessment of non-RCT outcomes

The identified risks of bias were the main contributors to the downgrading of confidence in the effect estimates for non-RCT outcomes, as evaluated using the GRADE framework. This led to moderate certainty ratings for outcomes such as acute myocardial infarction, angina, ischemic heart disease, heart failure, atrial fibrillation, and stroke. All other outcomes were assessed as having low or very low certainty.

6.1.3.7 Study design and evidence reliability

We included RCTs, as they are widely regarded as the “gold standard” for assessing clinical effectiveness (159). However, RCTs often have strict inclusion criteria that may limit their generalisability, and they typically feature relatively short follow-up durations (159). To address these limitations and better capture potential long-term complications of insulin-treated T2D, we also included observational studies with both an intervention and a control group, and follow-up durations of 12 months or longer. Nevertheless, non-RCTs are inherently more susceptible to biases in selection, confounding, and measurement, which restrict their ability to establish causal relationships.

For example, while major risk factors for cardiovascular disease—such as lipid levels, blood pressure, and kidney function—were adjusted for in the analysis conducted by Nathanson and colleagues, the authors acknowledged that these factors may still have influenced the results (3). Furthermore, it cannot be ruled out that factors other than CGM use contributed to the observed outcomes. Notably,

the study by Nathanson and colleagues lacked data on the extent and type of training provided to individuals using CGM (3), as well as their motivation for behavioural changes. The authors also highlighted that the observed risk reductions are unlikely to be solely attributable to improved glycaemic control following CGM initiation, considering the modest difference in HbA1c between the CGM and control groups and the relatively short follow-up period in their study (3). A potential explanation proposed by the authors is that CGM use may have contributed to a reduction in severe hypoglycaemia, including nocturnal hypoglycaemia, which could be associated with a lower risk of severe cardiovascular events (3). Other possible factors contributing to the reduced incidence of vascular events may include increased TIR and reduced GV (3). However, the authors emphasised that these hypotheses require further investigation and detailed analyses of CGM data, which were not available in their study (3).

6.1.4 Strengths and limitations

The strength of the systematic review lies in its adherence to international standards for conducting systematic reviews, as outlined in the guidelines from the Norwegian Institute of Public Health (2) and the Cochrane handbook (54). We conducted comprehensive a literature search across multiple databases and developed a detailed protocol, which was largely adhered to. Deviations from the protocol, outlined in Section 1.6. Two team members were actively involved throughout the process, including screening and selecting studies, assessing risk of bias, and grading the certainty of evidence. Data extraction and meta-analyses were performed by one team member and subsequently verified by another. Additionally, both the search strategy and meta-analyses underwent internal review by other department members before finalisation.

The limitations of this review include the timing of the main literature search, which was conducted in November 2024, and the search of trial registries, conducted in February 2025. Consequently, we cannot rule out the possibility that relevant studies may have been published after these dates. During the review process, a relevant non-RCT came to our attention, linking CGM use among individuals with insulin-treated T2D to reduced mortality (160). This study's population appears to overlap with parts of the population included in one non-RCT (79) assessed in this HTA. However, the specific population, drawn from the Veterans Affairs (VA) Health Care System and consisting of 94% men, makes the results less likely to be generalisable to a broader T2D population, particularly when compared to the Norwegian population.

This limited generalisability arises from several factors. The Norwegian insulin-treated T2D population has a more balanced gender distribution compared to the VA T2D population, with an average of eight women for every ten men with diabetes (including both T1D and T2D) in Norway (44.4% women vs. 55.6% men) (7). Additionally, over 20% of US veterans are living with diabetes (161), whereas only around 5% of the Norwegian population has a known diabetes diagnosis (7). Furthermore, the healthcare systems of the two countries differ considerably: Norway's universal healthcare system guarantees equitable access to resources for all citizens (162), while the VA operates within a system designed specifically for veterans, offering varying levels of access and support (161). Differences in living conditions between the two countries—including income inequality (163), social welfare systems, and cultural attitudes towards health (164)—further restrict the generalisability of VA-based findings to the Norwegian T2D population.

Another limitation of the HTA is that our initial search of trial registries did not capture three registries for the included RCTs. A thorough investigation was conducted to identify the reasons for this discrepancy, as detailed below: The registry search was structured similarly to the bibliographic database search (type 2 diabetes AND insulin AND CGM). The three missing ClinicalTrials.gov records contained less information in the "Brief Summary" and "Detailed Description" fields than is typical. In two of the records, insulin was mentioned only in the inclusion criteria and not in the "Brief Summary" or "Detailed Description," which appears to have caused them to be excluded from the search results. It seems that inclusion criteria are not searched when using the "Other terms" search field, which was applied in our search. The third registry used a CGM-related term that was missing from our search strategy ("sensor-based glucose monitoring"). The search functionality of trial

registries is less advanced than bibliographic databases such as Ovid and capturing all possible variants without proximity operators is challenging. However, following this investigation, the issue was resolved, and the reason for the missing records were identified. Despite this limitation in the trial registry search, we are confident that the main literature search successfully captured all relevant studies.

We interpreted the scope of the commission as an assessment of CGM use among individuals with insulin-treated T2D in private settings, primarily as a self-management tool for managing the condition, with follow-up care in primary or specialist healthcare services. As such, we did not include studies examining CGM use in hospitalised individuals, during transitions from hospital to home, in telemonitoring contexts, or among individuals with T2D who are not on a medical treatment plan or are following treatment plans other than insulin (e.g., oral medications, GLP-1, or SGLT2). Consequently, the conclusions of this review are limited to individuals with insulin-treated T2D using CGM in private settings for self-management purposes.

Moreover, we did not conduct any analysis on the effectiveness of isCGM versus rtCGM and are unable to provide information in that regard. Additionally, participants were using a combination of insulin regimens and, given their age, had other concomitant medications or diseases that were not accounted for in this HTA.

Two out of the three non-RCTs provided limited information regarding the type of device used and the concomitant educational programmes that may have been implemented alongside CGM initiation. Furthermore, no information was available on how the ‘diabetic teams’ or care were provided, apart from our general understanding of the country’s healthcare system.

All studies were sponsored by industry in some capacity. The RCTs were registered in trial registries, ensuring public access to the full protocols. Additionally, the roles and responsibilities of industry were fully disclosed in the published studies. However, financial relationships between industry, scientific researchers, and academic institutions have been shown to influence research outcomes, with findings more likely to favour the products developed by the sponsoring company compared to those from research funded by other sources (165). Future research should focus on assessing CGM devices independently of industry influence.

6.1.5 Consistency with other literature reviews and studies

In this HTA, we investigated the use of CGM compared to SMBG among individuals with insulin-treated T2D. To our knowledge, no other systematic reviews have exclusively focused on insulin-treated T2D. However, several systematic reviews have examined CGM use in T2D populations regardless of treatment regimen.

A 2024 systematic review by Jancev and colleagues (166), reported that the use of CGM compared to SMBG across 12 RCTs was associated with improvements in glycaemic control in adults with T2D. The findings included a MD in HbA1c of −3.43 mmol/mol (moderate-certainty evidence), an increase in TIR of 6.36%, a decrease in TBR of −0.66%, TAR of −5.86%, and GV of −1.47%. These results were either slightly higher than or comparable to those observed in our analyses. Jancev and colleagues (166) also highlighted that outcome data on incident severe hypoglycaemia (non-statistically significant difference) and incident microvascular and macrovascular complications (non-statistically significant difference) were limited, which aligns with our findings.

In a systematic review by Seidu and colleagues (167), comparing CGM or isCGM to SMBG in T2D, the authors reported that CGM use was associated with a reduction in HbA1c, with a MD of -0.19% (equivalent to -2.08 mmol/mol). This reduction is slightly smaller than the one observed in our analysis. For isCGM, the authors found a reduction of -0.31% (equivalent to -3.39 mmol/mol), which is slightly higher than our result. Seidu and colleagues (167) also reported that the use of CGM or isCGM did not have a significant impact on body composition, blood pressure, or lipid levels. Although we did not investigate these outcomes in our HTA, these findings are consistent with the Norwegian diabetes guideline (12) and feedback from clinical experts, who emphasised the importance of adopting a holistic approach to T2D management rather than focusing solely on glycaemic control.

The input from clinical experts regarding the need for a holistic approach is consistent with findings from a 2025 narrative review by Luca and colleagues (168), which examined the historical evolution of the relationship between T2D and cardiovascular disease. The authors highlighted a significant shift in diabetes management, transitioning from a glucose-centred approach to a more comprehensive strategy that prioritises personalised cardiovascular risk assessment and multidisciplinary care to optimise patient outcomes. However, CGM use may still play an important role in the management of insulin-treated T2D, particularly in individuals with poorly controlled insulin-treated T2D.

The studies included in our HTA (24;38;40-42;66;74-77) focused on participants with poorly controlled insulin-treated T2D, with mean baseline HbA1c levels ranging from 62 to 86 mmol/mol (7.8% to 10%). A registry study conducted in Sweden, which included individuals with T2D on various treatment regimens, found that incident users of the FreeStyle Libre system with better initial glycaemic control (baseline HbA1c <8.0%) did not achieve any significant change six months after the index date, regardless of whether they were on insulin or non-insulin treatment (169). These findings suggest that individuals with poorly regulated or uncontrolled diabetes may derive the greatest benefit from CGM use.

6.2 Discussion of health economics

Using HbA1c as a surrogate outcome, no clinically meaningful difference was observed between CGM and SMBG for individuals with uncontrolled insulin-treated T2D. Given that CGM is more costly than SMBG, it is less probable to be cost-effective compared to SMBG for the total T2D population treated with insulin.

The results of our model-based analysis, which assessed the cost-effectiveness of CGM compared to SMBG in patients with T2D treated with insulin and requiring follow-up care within specialist healthcare services, indicate that CGM provides an extra health benefit (QALYs), with an incremental gain of 0.34 QALYs at an additional cost of NOK [redacted], corresponding to an ICER of approximately NOK [redacted] per QALY. This result is, however, based on some assumptions that the clinical benefits are maintained through long-term and consistent use. The cost-effectiveness of CGM is therefore strongly dependent on user adherence and sustained impact on reducing diabetes-related complications. As the results of scenario analysis indicated, the cost-effectiveness ratio is highly sensitive to the time perspective for considering the additional effect for CGM, which results in an ICER as high as [redacted] per QALY gained. Hence, the long-term cost of complications is highly influenced by disease severity and progression with regard to the time horizon, and cost savings may vary according to individual risk profiles over the long term. In particular, survival among patients with ESRD or multiple complications has a substantial effect on the ICER, and the risk estimates may be subject to uncertainty in the long term. Given that the model relies on short-term data from a more severe population, the estimated health benefits of CGM for this group may be overestimated.

The estimated budgetary impact of implementing CGM for individuals with T2D treated with insulin and requiring specialist follow-up at hospitals is projected to range between NOK [redacted] over a five-year period (2026-2030) for the Regional Health Authorities. However, approximately 3,200 such patients are already using CGM under the current group exemption scheme. This suggests that the incremental financial impact on the Regional Health Authorities would be limited, as a large share of the target population is already covered within existing budgets. Moreover, the number of patients currently using CGM is within the estimated range of the predifined subpopulations, indicating that the implementation would largely formalise and standardise current practice for these clinically eligible groups rather than introduce a substantial new financial burden.

Expanding CGM access to a larger group of individuals treated with MDI, through collaboration between the specialist and primary healthcare, would increase total costs for the Regional Health Authorities to NOK [redacted] in 2026 and NOK [redacted] in 2030. It should be noted that, based on experts' opinion, the number of individuals with T2D treated with insulin, and thus eligible for

CGM, is expected to gradually decline over time, as newer treatment options and therapeutic advancements reduce the need for insulin therapy in this population.

Workforce modelling estimated that implementation of CGM for T2D patients treated with insulin may require 21–32 FTE specialist nurses within the specialist healthcare sector, or a total of 91–128 FTEs under a collaborative model between specialist and primary healthcare sectors for a larger population of insulin-treated T2D individuals.

6.2.1 Strengths and limitations

This is the first health economic model evaluating CGM in individuals with T2D within the Norwegian context. To our knowledge, it is also the first model to use evidence from a direct comparison between CGM and SMBG that includes long-term diabetes complications, rather than relying solely on HbA1c as a surrogate endpoint, as in previous studies. This approach allows for a more comprehensive estimation of both health outcomes and lifetime costs, capturing the clinical and economic implications of CGM use.

The model is informed by a robust real-world study from a recent Swedish study that directly compared CGM and SMBG using linked national registers, including the Swedish National Diabetes Register, the Prescribed Drug Register, and the National Patient Register. This large dataset, covering over 6,800 CGM users and more than 78,000 SMBG users, provides robust and generalisable evidence. The close similarities between the Swedish and Norwegian healthcare systems, diabetes management practices, and population characteristics enhance the relevance and transferability of these findings.

Additional strengths include the use of a transparent, model-based framework that allows for lifetime projections and systematic exploration of parameter uncertainty through both deterministic and probabilistic sensitivity analyses. Similarly, the model allows for measuring the variation in CGM adherence effects through their direct impact on major complications, as well as potential reductions in late complications following severe events or multiple comorbidities. This provides a comprehensive framework for assessing and monitoring long-term changes in costs and effects at the patient level. The model is adaptive and can be readily updated as new evidence on CGM effectiveness becomes available, allowing assessment of adherence variability, subgroup-specific effects, and future interventions along the diabetes treatment pathway. It has also been applied by other Nordic HTA bodies (85), supporting its relevance and transferability.

Furthermore, for the first time, this assessment includes a separate analysis of the impact of introducing a new health technology on national healthcare workforce requirements in Norway, providing valuable insights into the personnel resources needed for large-scale implementation. By expressing resource needs for the most critical healthcare personnel as incremental FTEs required for implementation, this approach aligns with Norway’s prioritisation principles by integrating system-level feasibility and workforce sustainability into the broader assessment of cost-effectiveness and disease severity. It thereby supports more balanced, evidence-informed decisions about the introduction and scaling of CGM within Norway’s healthcare system.

To model real-life outcomes is very complex; hence, any simulation is a simplification. We have tried to find the most robust and best evidence available, but limitations associated with the data and the simplifications of our health economic model should be considered when interpreting the results.

The relative effect estimates applied in our health economic model were derived from a recent Swedish registry-based study (3), which directly compared CGM and SMBG in individuals with type 2 diabetes. Although this study represents the most comprehensive and relevant real-world evidence currently available, it was not a randomised controlled trial (RCT). Nevertheless, the diabetes-related late vascular complications outcome was assessed to have an overall moderate risk of bias. Consequently, potential confounding and selection bias cannot be fully ruled out, as discussed in Section 6.1.3. These methodological limitations may influence the estimated relative effects, particularly for outcomes related to late complications. Nonetheless, the hospitalisation outcomes associated with the diabetes-related late vascular complications were assessed as having moderate

certainty according to the GRADE framework (Section 2.2.6), providing a reasonable basis for model parameterisation. In the context of health economic evaluation, this level of evidence is considered acceptable when higher-quality data are unavailable, particularly given the real-world relevance and consistency of the Swedish data with clinical practice in Norway.

A key limitation is the lack of access to Norwegian data on mortality, complication risks, costs, and quality of life for insulin-treated individuals with T2D. Consequently, the model relied on the best available published evidence, including recent Norwegian studies, systematic reviews, and data from European countries with healthcare systems comparable to Norway. While this approach ensured methodological consistency and clinical plausibility, access to national registry data would have allowed for more precise parameterisation and strengthened the external validity of the results.

Data on the risk of secondary or combined late complications (i.e., individuals experiencing more than two concurrent complications) were not available. To address this gap, a transparent and clinically reasonable multimorbidity framework was applied to ensure that the combined disease burden was represented in the estimation of costs. Health-related quality of life adjustments were derived using the Brazier method (91), which is consistent with international best practice for preference-based utility estimation.

Where direct and consistent risk estimates were unavailable, we applied the best available evidence using different effect measures, including hazard ratios (HR), relative risks (RR), and odds ratios (OR), depending on the data source. While this approach may introduce some uncertainty due to variations in study design and outcome reporting, it is consistent with standard health economic modelling practice when evidence is limited. All estimates were applied transparently and tested through sensitivity analyses to ensure robustness of results.

In line with previous health technology assessments, treatment costs related to ongoing diabetes management were excluded from the complication health states to avoid double-counting, as these costs were assumed to be similar across both the intervention and comparator arms.

Moreover, we did not include the CGM costs for earlier replacement of the sensor (less than 14 days) in our analysis, which might have underestimated the CGM costs. However, One-way sensitivity analysis showed that if we increase the cost of CGM by 30%, the conclusion may not change.

We did not include the direct effect of the device on mortality in the health economic analysis, as a systematic review of the literature did not identify any studies relevant to the Norwegian context that reported differences in mortality outcomes between these glucose monitoring methods (Section 6.1.4).

While different data sources were used to populate the model, priority was given to the most recent and contextually relevant evidence. Future analyses should aim to incorporate national registry data once available, allowing for further refinement of local cost, outcome, and epidemiological estimates.

Finally, the budget impact analyses were based on estimated numbers of eligible patients and available information regarding healthcare personnel requirements. These estimates are subject to uncertainty, as future changes in financing responsibilities, care pathways, and workforce capacity may affect the practical implementation of CGM within the Norwegian healthcare system. This uncertainty also applies to the estimation of specialist nurse full-time equivalents required for the introduction of CGM. While our analysis was conducted at the national level, data on hospital-level requirements were not accessible. These requirements are likely to depend on both existing resource capacity and the specific ways in which each hospital organises its workforce.

6.2.2 Consistency with other health economic studies

We conducted a scoping search to identify previous economic evaluations of sensor-based glucose monitoring in individuals with T2D that may be relevant to the Norwegian context. It is essential to acknowledge that economic evaluations are highly context-dependent; therefore, results and conclusions from international studies cannot be directly applied to the Norwegian setting due to differences in healthcare systems, clinical pathways, resource utilisation, and cost structures.

Five cost–utility analyses were identified: two from the United Kingdom (73;170), one from Sweden (171), one from France (172), and one from Spain (173). The study populations in all analyses consisted of individuals with T2D treated with insulin. Four of the studies applied the commercially available Core Diabetes Model developed by IQVIA, using HbA1c as a surrogate endpoint for clinical outcomes (73;170-172). Similarly, the Spanish analysis employed a Markov model that linked HbA1c to complication risks using UKPDS equations but excluded hypoglycaemia-related utilities (173).

These studies concluded that sensor-based glucose monitoring systems were associated with health gains but also resulted in higher costs compared with SMBG. The results were most sensitive to assumptions related to long-term effectiveness, device costs, and persistence of treatment effects. These findings align with our own sensitivity analyses, confirming that cost-effectiveness is highly dependent on sustained clinical benefit and realistic cost assumptions over time. However, as all the identified studies used HbA1c as a surrogate endpoint, direct comparison with our analysis, where late complications were explicitly modelled, is not feasible. Whether the interventions were deemed cost-effective in each study depended on the incremental cost per QALY gained and the willingness-to-pay threshold applied in the respective country.

6.3 Discussion of organisational implications

Despite advancements in glucose-lowering therapies and improved clinical guidance, achieving and maintaining glycaemic control in T2D remains challenging. Pitak and colleagues (174) found that the estimated prevalence of glycaemic control among individuals with insulin-treated T2D in high-income countries was 32.76%. They also found that the prevalence of glycaemic control among individuals in hospital settings (23.29%) was lower than the prevalence among individuals in primary care settings (31.56%). This suggests that individuals receiving follow-up care in specialist healthcare settings may face greater challenges in achieving glycaemic control, underscoring the potential need for supportive tools, such as CGM devices, to improve outcomes. Currently, in Norway, under the existing group exemption for T2D, CGM devices are allocated to individuals treated in the specialist healthcare sector, highlighting this practice in the Norwegian healthcare system.

During the preparation of this HTA, we reviewed CGM allocation guidelines from neighbouring countries, including Sweden, Denmark, and Finland. These guidelines (131-133;135) recommend CGM for individuals with T2D who are on intensive insulin regimens, such as basal-bolus therapy, particularly those with poorly controlled glycaemic levels or recurrent hypoglycaemic episodes. For individuals with T2D who are not on intensive insulin therapy, periodic or limited CGM use may be considered to optimise treatment or support behavioural changes and medication adjustments, especially in cases of dysregulation (131-133;135). Most recommendations are supported by the findings of our HTA, which suggest that individuals with poorly controlled T2D are the primary beneficiaries of CGM use. The guideline from the Norwegian Endocrinology Society (45) also highlights recurrent hypoglycaemic episodes as a key criterion for CGM reimbursement under the national healthcare system. However, any new standard practice should be supported by a clear prioritisation framework and national guidelines to ensure consistency across Norway.

The successful implementation of CGM use will probably require some organisational adjustments, including the development of tailored training programmes for users and their families. Several of the trials included in this HTA incorporated rigorous or structured educational components alongside CGM use, with trials by Kim and colleagues (76) and Lind and colleagues (40) offering the most robust educational interventions. Notably, Lind and colleagues (40) provided a tailored 3-hour training programme specifically designed to help participants interpret CGM results (141). This trial consistently demonstrated better outcomes for the CGM group compared to other trials, particularly in HbA1c, TIR, and TAR, suggesting that education may play a significant role in optimising CGM benefits. However, this aspect has not been thoroughly assessed in our HTA and warrants further investigation in future trials.

Given that many individuals with T2D in Norway—beyond those who are insulin-treated—may have low health and technology literacy (142;143), education and support from healthcare professionals

and caregivers (175;176) are crucial for the effective implementation of CGM use and lifestyle changes among individuals with insulin-treated T2D. Although there is no definitive evidence directly linking low health literacy to poor glycaemic control or health behaviours (143), it is likely crucial for healthcare professionals to tailor education and support to each patient's health literacy level to optimise outcomes. Currently, such support may be insufficient, underscoring the need for greater focus on educational initiatives and interpersonal assistance.

6.4 Discussion of patient perspectives

A common characteristic of many chronic diseases, including diabetes, is that treatment is largely individual-focused, supplemented by periodic support from health services. However, the Norwegian Diabetes Association emphasises that many people with diabetes struggle to manage the condition effectively and achieve glycaemic control.

Tong and colleagues (177) conducted a qualitative study involving 17 individuals with insulin-treated T2D in Malaysia to investigate factors contributing to poor glycaemic control. The study identified key barriers, including difficulties adhering to regular meal and medication schedules, fear of hypoglycaemia, aversion to needles and pain, and a lack of knowledge and self-efficacy in diabetes management (177). CGM has the potential to address some of these perceived barriers, such as alleviating the fear of hypoglycaemia and reducing the need for frequent finger-prick testing (29-31). However, findings from our HTA do not indicate that the fear of hypoglycaemia is statistically significantly different between CGM users and SMBG users. Nevertheless, CGM can enhance users' understanding of their condition by providing real-time insights into blood glucose trends, such as when levels are rising or falling (29-31).

Sergel-Stringer and colleagues (178) conducted a qualitative study to understand the experiences of individuals with insulin-treated T2D who were initiating rtCGM use. This study was conducted alongside the RCT led by Lever and colleagues (77). The authors concluded that adults with insulin-treated T2D found rtCGM systems broadly acceptable and easier to use than traditional SMBG, with perceived benefits in glycaemic control, self-efficacy, and convenience (178). However, they also noted persistent challenges related to technological performance, skin-related complications, cost, and equity (178).

A central approach to self-management is the concept of empowerment, a strategy designed to enhance an individual's ability to recognise and address their own challenges rather than depend solely on externally provided solutions (179). The Norwegian Diabetes Association advocates for CGM as a valuable tool to empower individuals in managing their condition more effectively. Lind and colleagues (40) observed that self-reported health behaviours improved when CGM was combined with comprehensive education. Their findings suggest that CGM can enable individuals with insulin-treated T2D to make more informed decisions by providing insights into how insulin, dietary choices, and physical activity affect glycaemic control (40). Supporting this, an RCT by Polonski and colleagues (180) demonstrated that the introduction of CGM led to greater patient engagement in diabetes self-management compared to the use of SMBG.

However, as previously mentioned, the potential benefits of CGM may be constrained by low levels of health and technology literacy among certain individuals (142;143). To address these challenges, the healthcare sector could prioritise screening patients for health literacy levels and provide tailored education and training to maximise the benefits of this technology, as demonstrated in a study by Evans and colleagues (181). Additional support for this approach comes from a qualitative study by Ni and colleagues (175), which reported high acceptance of CGM among a low-income, diverse patient population with T2D. The study underscored the importance of personalised clinician support and family involvement in overcoming barriers related to health and technology literacy, thereby facilitating both the initiation and sustained use of CGM (175).

Ensuring equitable access to technologies and training that support glycaemic control for individuals with low health and technology literacy may be crucial for reducing health-related social inequalities in Norway. Without such measures, individuals with higher health literacy and greater financial resources

may choose to purchase CGM devices privately, potentially worsening disparities in health outcomes between those with better and poorer health (182). However, addressing social inequalities requires more than simply providing access to the technology. Ensuring equitable capability to benefit from CGM demands a multi-faceted approach. This underscores that technology alone cannot solve the broader issues tied to these inequalities. Investments in skills, inclusion, trust, human resources, and the broader social determinants of health are vital—not just financial access to purchase CGM.

6.5 Implications of the findings for clinical practice

This HTA found that the use of CGM offers some advantages over SMBG in adults with suboptimal or poorly controlled insulin-treated T2D. However, healthcare professionals and patient representatives emphasise the need for clear and standardised criteria to allocate CGM to eligible individuals, which should be developed following this HTA.

Based on the results of the cost-effectiveness analysis, the HTA findings suggest that the long-term benefits of CGM in insulin-treated T2D patients requiring clinical follow-up are primarily dependent on sustained adherence and appropriate patient selection; therefore, integration of the technology is crucial to be structured into a clinical follow-up approach. The use of CGM may lead to some improvements in the short term, such as glycaemic control; however, the full impact is recognised over time through a reduction in complication rates.

To ensure that technology effectively supports behavioural management and medical adherence, it is essential to establish enhanced and ongoing diabetes education, improve health and diabetes literacy, and develop robust support systems. These measures will enable both healthcare providers and individuals to utilise the technology effectively and maximise its potential benefits and long-term cost-effectiveness.

We propose monitoring CGM use in T2D through the Norwegian Quality Improvement of Laboratory Examinations (Noklus), including details such as the patient's diabetes type, treatment regimen, HbA1c levels, type of technology used, diabetes-related late complications, and mortality. This practice may facilitate future studies on diabetes-related late complications for this population in Norway.

6.6 Knowledge gaps

More studies with longer follow-up periods are needed to assess diabetes-related late complications and mortality in T2D, which are essential for evaluating health economic consequences.

Adherence to CGM guidance was not part of our research question, however, the health economic evaluation highlights the need for further research on adherence and treatment persistence.

Future research should also aim to assess the effects of CGM devices independently of industry funding.

7. Conclusion

This HTA found that the use of CGM may offer certain advantages over SMBG in adults with suboptimal or poorly controlled, insulin-treated T2D, particularly in improving TIR. For most other outcomes, the results did not provide definitive conclusions. However, non-RCT evidence suggests that CGM may reduce hospital admissions for some diabetes-related late vascular complications in individuals with poorly controlled, insulin-treated T2D who receive follow-up care within specialist healthcare services, after adjustments for relevant confounding factors. Notably, no evidence was available for the use of CGM in individuals within the predefined subgroups. All included studies received industry funding.

For the entire population of individuals with T2D treated with insulin, the introduction of CGM may result in higher costs without measurable additional health benefits.

For adults with T2D treated with insulin and requiring clinical follow-up in specialist healthcare, the incremental health benefits associated with CGM are likely to outweigh the additional costs. However, the results are substantially sensitive to key assumptions regarding long-term adherence and sustained glycaemic benefits, which have a strong influence on projected health outcomes and costs, which makes the incremental cost-effectiveness ratio exceed [redacted] per QALY gained (for a 5-year time horizon).

The budgetary consequences of implementing CGM for the Regional Health Authorities over a 5-year period (2026-2030) depend on the chosen organisational model, whether CGM is implemented and followed up within specialist healthcare (NOK [redacted] or through a collaborative approach between the specialist and primary healthcare (NOK [redacted] in 2026 and NOK [redacted] in 2030), as well as on the level of uptake among patients receiving multiple daily insulin injections. If CGM is implemented only for individuals with T2D treated with insulin who require clinical follow-up in specialist healthcare, the budgetary consequences for the specialist healthcare sector would likely remain at a similar level to that of patients using CGM under the current group exemption scheme and likely consist of the total cost estimated for the implementation of CGM for the predefined subpopulations.

Implementation of CGM for T2D patients treated with insulin may require 21–32 full-time equivalents (FTE) specialist nurses within the specialist healthcare sector, or a total of 91–128 FTEs under a collaborative model between specialist and primary healthcare sectors for a larger population of insulin-treated T2D individuals.

The Norwegian Diabetes Association requests expanded access to CGM for certain individuals with insulin-treated T2D and short-term use for educational purposes for specific individuals with T2D, while emphasising the importance of addressing the needs of vulnerable groups, such as older adults, those with low health literacy, and immigrant populations.

8. References

1. Nye metoder. ID2023_075 Kontinuerlig glukosemåling og flash glukosemåling - Indikasjon II [Internet]. Oslo: Nye metoder [updated 2023-06-19; cited 2025-04-08]. Available from: https://www.nyemetoder.no/metoder/kontinuerlig-glukosemaling-og-flash-glukosemaling-indikasjon-ii/
2. Norwegian Institute of Public Health. Metodeboka - "Slik oppsummerer vi forskning" [Internet]. Oslo: Norwegian Institute of Public Health [cited 2025-04-08]. Available from: https://www.fhi.no/ku/kunnskaps-og-beslutningsstotte/metodeboka/
3. Nathanson D, Eeg-Olofsson K, Spelman T, Bulow E, Kyhlstedt M, Levrat-Guillen F, et al. Intermittently scanned continuous glucose monitoring compared with blood glucose monitoring is associated with lower HbA1c and a reduced risk of hospitalisation for diabetes-related complications in adults with type 2 diabetes on insulin therapies. Diabetologia 2025;26(1):41-51. DOI: https://dx.doi.org/10.1007/s00125-024-06289-z
4. Center for Open Science. Responsible use of AI in evidence SynthEsis (RAISE): recommendations and guidance[cited 2025-26-10]. Available from: https://osf.io/fwaud/overview
5. World Health Organization. Diabetes [Internet]. Geneva: World Health Organization [cited 2025-04-08]. Available from: https://www.who.int/health-topics/diabetes
6. Ojo OA, Ibrahim HS, Rotimi DE, Ogunlakin AD, Ojo AB. Diabetes mellitus: From molecular mechanism to pathophysiology and pharmacology. Medicine in Novel Technology and Devices 2023;19:100247. DOI: 10.1016/j.medntd.2023.100247
7. Stene LCM, Berg CL, Ruiz PL-D, Gulseth HL. Diabetes i Norge [Diabetes in Norway]. I: Folkehelserapporten - Helsetilstanden i Norge [Internet]. Oslo: Norwegian Institute of Public Health [updated 2021-05-31; cited 2025-04-08]. Available from: https://www.fhi.no/he/folkehelserapporten/ikke-smittsomme/diabetes/
8. Stene LC, Ruiz PL, Åsvold BO, Bjarkø VV, Sørgjerd EP, Njølstad I, et al. [How many people have diabetes in Norway in 2020?]. Tidsskr Nor Laegeforen 2020;140(17). DOI: 10.4045/tidsskr.20.0849
9. Bjarkø VV, Haug EB, Sørgjerd EP, Stene LC, Ruiz PL-D, Birkeland KI, et al. Undiagnosed diabetes: Prevalence and cardiovascular risk profile in a population-based study of 52,856 individuals. The HUNT Study, Norway. Diabetic Medicine 2022;39(6):e14829. DOI: 10.1111/dme.14829
10. American Diabetes A. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. Diabetes Care 2019;43(Supplement_1):S14-S31. DOI: 10.2337/dc20-S002
11. World Health Organization. 2 Glycated haemoglobin (HbA1c) for the diagnosis of diabetes. In: Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus: Abbreviated Report of a WHO Consultation. Geneva: World Health Organization; 2011. Available from: https://www.who.int/publications/i/item/use-of-glycated-haemoglobin-(-hba1c)-in-diagnosis-of-diabetes-mellitus
12. The Norwegian Directorate of Health. Nasjonal faglig retningslinje for diabetes [Internet]. Oslo: The Norwegian Directorate of Health [updated 2024-12-05; cited 2025-04-08]. Available from: https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/diabetes
13. The Norwegian Directorate of Health. Nasjonal faglig retningslinje for svangerskapsdiabetes [Internet]. Oslo: The Norwegian Directorate of Health [updated 2023-06-06; cited 2025-04-08]. Available from: https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/svangerskapsdiabetes
14. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, et al. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. Int J Mol Sci 2020;21(17):6275. DOI: 10.3390/ijms21176275
15. Bakke Å, Cooper JG, Thue G, Skeie S, Carlsen S, Dalen I, et al. Type 2 diabetes in general practice in Norway 2005-2014: moderate improvements in risk factor control but still major gaps in complication screening. BMJ Open Diabetes Res Care 2017;5(1):e000459. DOI: 10.1136/bmjdrc-2017-000459
16. Berg TJ, Input to NOMA Written input to draft to: Elvsaas I-KØ,
17. Bujnowska-Fedak MM, Puchala E, Steciwko A. The impact of telehome care on health status and quality of life among patients with diabetes in a primary care setting in Poland. Telemedicine Journal & E-Health 2011;17(3):153-63. DOI: 10.1089/tmj.2010.0113

18. Rafi E, Tranchito L, Hatipoglu B. Navigating Insulin Options for Diabetes Management. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2025;110(Supplement_2):S159-S64. DOI: 10.1210/clinem/dgae790
19. Reddy N, Verma N, Dungan K. Monitoring technologies-continuous glucose monitoring, mobile technology, biomarkers of glycemic control. In: Endotext [Internet]South Dartmouth (MA): MDText.com [updated 2023-07-08; cited 2025-04-08].
20. Mathew T, Zubair M, Tadi P. Blood Glucose Monitoring. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing [updated 2023-04-23; cited 2025-04-08]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555976/
21. Weinstock RS, Aleppo G, Bailey TS, Bergenstal RM, Fisher WA, Greenwood DA, et al. The role of blood glucose monitoring in diabetes management. 2020. DOI: 10.2337/db2020-31
22. Ong WM, Chua SS, Ng CJ. Barriers and facilitators to self-monitoring of blood glucose in people with type 2 diabetes using insulin: a qualitative study. Patient Prefer Adherence 2014;8:237-46. DOI: 10.2147/ppa.S57567
23. Shlomowitz A, Feher MD. Anxiety associated with self monitoring of capillary blood glucose. British Journal of Diabetes 2014;14(2):60-3.
24. Bergenstal RM, Mullen DM, Strock E, Johnson ML, Xi MX. Randomized comparison of self-monitored blood glucose (BGM) versus continuous glucose monitoring (CGM) data to optimize glucose control in type 2 diabetes. J Diabetes Complications 2022;36(3):108106. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2021.108106
25. Oriot P, Klipper dit kurz N, Ponchon M, Weber E, Colin IM, Philips JC. Benefits and limitations of hypo/hyperglycemic alarms associated with continuous glucose monitoring in individuals with diabetes. Diabet Epidemiol Manag 2023;9:100125. DOI: 10.1016/j.deman.2022.100125
26. Sun T, Liu J, Chen CJ. Calibration algorithms for continuous glucose monitoring systems based on interstitial fluid sensing. Biosensors and Bioelectronics 2024;260:116450. DOI: 10.1016/j.bios.2024.116450
27. Cengiz E, Tamborlane WV. A tale of two compartments: interstitial versus blood glucose monitoring. Diabetes Technol Ther 2009;11 Suppl 1(Suppl 1):S11-6. DOI: 10.1089/dia.2009.0002
28. Longo R, Sperling S. Personal Versus Professional Continuous Glucose Monitoring: When to Use Which on Whom. Diabetes Spectr 2019;32(3):183-93. DOI: 10.2337/ds18-0093
29. Abbott. FreeStyle Libre systemene - måling av glukose - diabetes [Internet]. Abbott [updated 2024-12; cited 2025-04-08]. Available from: https://www.freestyle.abbott/no-no/home.html
30. Dexcom. Dexcom Continuous Glucose Monitoring [Internet]. Dexcom, Inc. [cited 2025-04-08]. Available from: https://www.dexcom.com/nb-NO
31. Medtronic. Simplera™ CGM System [Internet]. Northridge (CA): Medtronic [cited 2025-04-08]. Available from: https://www.medtronicdiabetes.com/products/simplera-cgm-system
32. Danatech. Comparing The Dexcom G7 and FreeStyle Libre 3[cited 22-09-2025]. Available from: https://www.adces.org/education/danatech/glucose-monitoring/continuous-glucose-monitors-(cgm)/cgm-selection-training/dexcom-g7-libre-3-comparison#:~:text=Begins%20when%20scanned-,Accuracy,version%20and%20are%20highly%20accurate.
33. Andreassen IE, The Norwegian Hospital Procurement Trust. Nye metoder - CGM (ID2023_074) unntatt offentlighet off. lova § 13.1 og § 23.1. email to: Stoinska-Schneider A, Norwegian Medical Products Agency, 2024-09-03.
34. Danatech. Continuous Glucose Monitor (CGM) Glossary [Internet]. Chicago (IL): Association of Diabetes Care & Education Specialists (ADCES) [cited 2025-04-08]. Available from: https://www.adces.org/education/danatech/glucose-monitoring/continuous-glucose-monitors-(cgm)/cgm-101/cgm-glossary
35. Battelino T, Phillip M, Bratina N, Nimri R, Oskarsson P, Bolinder J. Effect of continuous glucose monitoring on hypoglycemia in type 1 diabetes. Diabetes Care 2011;34(4):795-800. DOI: 10.2337/dc10-1989
36. Pickup JC, Freeman SC, Sutton AJ. Glycaemic control in type 1 diabetes during real time continuous glucose monitoring compared with self monitoring of blood glucose: meta-analysis of randomised controlled trials using individual patient data. Bmj 2011;343:d3805. DOI: 10.1136/bmj.d3805
37. Teo E, Hassan N, Tam W, Koh S. Effectiveness of continuous glucose monitoring in maintaining glycaemic control among people with type 1 diabetes mellitus: a systematic review of randomised controlled trials and meta-analysis. Diabetologia 2022;65(4):604-19. DOI: 10.1007/s00125-021-05648-4

38. Beck RW, Riddlesworth TD, Ruedy K, Ahmann A, Haller S, Kruger D, et al. Continuous Glucose Monitoring Versus Usual Care in Patients With Type 2 Diabetes Receiving Multiple Daily Insulin Injections: A Randomized Trial. Annals of Internal Medicine 2017;167(6):365-74. DOI: 10.7326/M16-2855
39. Haak T, Hanaire H, Ajjan R, Hermanns N, Riveline JP, Rayman G. Use of Flash Glucose-Sensing Technology for 12 months as a Replacement for Blood Glucose Monitoring in Insulin-treated Type 2 Diabetes. Diabetes Therapy Research, Treatment and Education of Diabetes and Related Disorders 2017;8(3):573-86. DOI: 10.1007/s13300-017-0255-6
40. Lind N, Christensen MB, Hansen DL, Norgaard K. Comparing Continuous Glucose Monitoring and Blood Glucose Monitoring in Adults With Inadequately Controlled, Insulin-Treated Type 2 Diabetes (Steno2tech Study): A 12-Month, Single-Center, Randomized Controlled Trial. Diabetes Care 2024;47(5):881-9. DOI: 10.2337/dc23-2194
41. Yaron M, Roitman E, Aharon-Hananel G, Landau Z, Ganz T, Yanuv I, et al. Effect of Flash Glucose Monitoring Technology on Glycemic Control and Treatment Satisfaction in Patients With Type 2 Diabetes. Diabetes Care 2019;42(7):1178-84. DOI: 10.2337/dc18-0166
42. Martens T, Beck RW, Bailey R, Ruedy KJ, Calhoun P, Peters AL, et al. Effect of Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes Treated With Basal Insulin: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2021;325(22):2262-72. DOI: 10.1001/jama.2021.7444
43. Nye metoder. Unntaksordning: Nye metoder [cited 10-09-2025]. Available from: https://www.nyemetoder.no/om-systemet/unntaksordning/#gjeldende-unntak-for-pasientgrupper
44. Vikse B, Fagdirektørene i de regionale helseforetakene. Gruppeunntak for kontinuerlig glukose-måling (CGM) ved diabetes type 2. Oslo: Nye metoder; 2023.
45. Carlsen S, Åsvold BO, Nermoen I, Løvås K, Joakimsen R, Julsrud Berg T. Indikasjoner for bruk av vevsglukosemåler hos pasienter med diabetes type 2 behandlet på en diabetespoliklinikk [database]. metodebok.no [updated 2024-05-07; cited 2025-04-08]. Available from: https://metodebok.no/emne/SnGXd7YC
46. Norsk kvalitetsforbedring av laboratorieundersøkelser (Noklus). HbA1c kalkulator[cited 04-09-2025]. Available from: https://www.noklus.no/helsepersonell-utenfor-sykehus/hba1c-kalkulator/
47. Baek YH, Jin HY, Lee KA, Kang SM, Kim WJ, Kim MG, et al. The Correlation and Accuracy of Glucose Levels between Interstitial Fluid and Venous Plasma by Continuous Glucose Monitoring System. Korean Diabetes J 2010;34(6):350-8. DOI: 10.4093/kdj.2010.34.6.350
48. Marcela M, Jimena S, Adrian P, Carla M, Guillermo EU. Glycemic variability and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. BMJ Open Diabetes Research & Care 2021;9(1):e002032. DOI: 10.1136/bmjdrc-2020-002032
49. Bergenstal RM, Hachmann-Nielsen E, Kvist K, Peters AL, Tarp JM, Buse JB. Increased Derived Time in Range Is Associated with Reduced Risk of Major Adverse Cardiovascular Events, Severe Hypoglycemia, and Microvascular Events in Type 2 Diabetes: A Post Hoc Analysis of DEVOTE. Diabetes Technology & Therapeutics 2023;25(6):378-83. DOI: 10.1089/dia.2022.0447
50. Endocrine Society. Time-In-Range and Diabetes[cited 04-09-2025]. Available from: https://www.endocrine.org/patient-engagement/endocrine-library/time-in-range-and-diabetes
51. Beck RW, Bergenstal RM, Cheng P, Kollman C, Carlson AL, Johnson ML, et al. The Relationships Between Time in Range, Hyperglycemia Metrics, and HbA1c. J Diabetes Sci Technol 2019;13(4):614-26. DOI: 10.1177/1932296818822496
52. Suh S, Kim JH. Glycemic Variability: How Do We Measure It and Why Is It Important? Diabetes Metab J 2015;39(4):273-82. DOI: 10.4093/dmj.2015.39.4.273
53. Parveen K, Hussain MA, Anwar S, Elagib HM, Kausar MA. Comprehensive review on diabetic foot ulcers and neuropathy: Treatment, prevention and management. World J Diabetes 2025;16(3):100329. DOI: 10.4239/wjd.v16.i3.100329
54. Higgins J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page M, et al., editors. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [Internet]. Cochrane; [updated August 2024; cited 2025-04-08]. Available from: www.training.cochrane.org/handbook
55. Hunter KE, Webster AC, Page MJ, Willson M, McDonald S, Berber S, et al. Searching clinical trials registers: guide for systematic reviewers. BMJ 2022;377:e068791. DOI: 10.1136/bmj-2021-068791
56. Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S, Featherstone R, Littlewood A, Metzendorf M-I, et al. Chapter 4: Searching for and selecting studies. In: Higgins J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page M, et al., editors. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [6.5.1

ed.: Cochrane [updated March 2025; cited 2025-04-08]. Available from: https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-04
57. Bramer WM, Giustini D, de Jonge GB, Holland L, Bekhuis T. De-duplication of database search results for systematic reviews in EndNote. J Med Libr Assoc 2016;104(3):240-3. DOI: 10.3163/1536-5050.104.3.014
58. Thomas J, Brunton J, Graziosi S. EPPI-Reviewer 4.0: software for research synthesis. EPPI-Centre Software London: Social Science Research Unit, Institute of Education2010.
59. Thomas J, Graziosi S, Brunton J, Ghouze Z, O'Driscoll P, Bond M, et al. EPPI-Reviewer: advanced software for systematic reviews, maps and evidence synthesis. London: EPPI Centre, UCL Social Research Institute, University College London; 2023.
60. Sterne JAC, Savovic J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ 2019;366:l4898. DOI: 10.1136/bmj.l4898
61. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. bmj 2016;355:i4919. DOI: 10.1136/bmj.i4919
62. Higgins JP, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Sterne JA. Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial. In: Higgins J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page M, et al., editors. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions [version 65] [Cochrane [updated October 2019; cited 2025-04-08]. Available from: https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-08
63. Google NotebookLM: Note Taking and Research Assistant Powered by AI [software]. Google [cited 2025-04-08]. Available from: https://notebooklm.google/
64. PlotDigitizer [software]: PlotDigitizer [cited 2025-04-08]. Available from: https://plotdigitizer.com/
65. Meta-Analysis Accelerator. Conversions [cited 15-09-2025]. Available from: https://meta-converter.com/conversions
66. Aleppo G, Beck RW, Bailey R, Ruedy KJ, Calhoun P, Peters AL, et al. The Effect of Discontinuing Continuous Glucose Monitoring in Adults With Type 2 Diabetes Treated With Basal Insulin. Diabetes Care 2021;44(12):2729-37. DOI: https://dx.doi.org/10.2337/dc21-1304
67. Review Manager (RevMan Web) [software]. The Cochrane Collaboration [cited]. Available from: https://revman.cochrane.org
68. Tenny S, Hoffman M. Relative Risk In: StatPearls [Internet]Treasure Island (FL): StatPearls Publishing [updated 2023-03-27; cited 2025-04-08]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430824/
69. Andrade C. Mean Difference, Standardized Mean Difference (SMD), and Their Use in Meta-Analysis: As Simple as It Gets. J Clin Psychiatry 2020;81(5):20f13681. DOI: 10.4088/JCP.20f13681
70. Deeks J, Higgins J, Altman D, McKenzie J, Veroniki A, editors. Chapter 10: Analysing data and undertaking meta-analyses In: Higgins J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page M, et al., editors. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [version 65] [Cochrane [updated November 2024; cited 2025-04-08]. Available from: https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-10
71. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. J Clin Epidemiol 2011;64(4):383-94. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2010.04.026
72. Evidence Prime. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [software]. Hamilton (ON): McMaster University.
73. National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes in adults: diagnosis and management: (C) Evidence reviews for continuous glucose monitoring in adults with type 2 diabetes. United Kingdom: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2022. NICE guideline NG28. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/evidence/c-continuous-glucose-monitoring-in-adults-with-type-2-diabetes-pdf-11013297805
74. Ajjan RA, Abougila K, Bellary S, Collier A, Franke B, Jude EB, et al. Sensor and software use for the glycaemic management of insulin-treated type 1 and type 2 diabetes patients. Diabetes & Vascular Disease Research 2016;13(3):211-9. DOI: https://dx.doi.org/10.1177/1479164115624680
75. Haak T, Hanaire H, Ajjan R, Hermanns N, Riveline JP, Rayman G. Flash Glucose-Sensing Technology as a Replacement for Blood Glucose Monitoring for the Management of Insulin-Treated Type 2 Diabetes: a Multicenter, Open-Label Randomized Controlled Trial. Diabetes Ther 2017;8(1):55-73. DOI: 10.1007/s13300-016-0223-6

76. Kim JY, Jin SM, Sim KH, Kim BY, Cho JH, Moon JS, et al. Continuous glucose monitoring with structured education in adults with type 2 diabetes managed by multiple daily insulin injections: a multicentre randomised controlled trial. Diabetologia 2024;67(7):1223-34. DOI: 10.1007/s00125-024-06152-1
77. Lever CS, Williman JA, Boucsein A, Watson A, Sampson RS, Sergel-Stringer OT, et al. Real time continuous glucose monitoring in high-risk people with insulin-requiring type 2 diabetes: A randomised controlled trial. Diabetic Medicine 2024;41(8):e15348. DOI: https://dx.doi.org/10.1111/dme.15348
78. Karter AJ, Parker MM, Moffet HH, Gilliam LK, Dlott R. Association of Real-time Continuous Glucose Monitoring With Glycemic Control and Acute Metabolic Events Among Patients With Insulin-Treated Diabetes. JAMA 2021;325(22):2273-84. DOI: https://dx.doi.org/10.1001/jama.2021.6530
79. Reaven PD, Newell M, Rivas S, Zhou X, Norman GJ, Zhou JJ. Initiation of Continuous Glucose Monitoring Is Linked to Improved Glycemic Control and Fewer Clinical Events in Type 1 and Type 2 Diabetes in the Veterans Health Administration. Diabetes Care 2023;46(4):854-63. DOI: https://dx.doi.org/10.2337/dc22-2189
80. Lever CS, Williman JA, Boucsein A, Watson A, Sampson RS, Sergel-Stringer OT, et al. Study protocol: glycaemic outcomes in people with type 2 diabetes initiating continuous glucose monitoring: the 2GO-CGM study. Journal of Diabetes & Metabolic Disorders 2023;22(2):1779-92. DOI: 10.1007/s40200-023-01244-y
81. Lind N, Lindqvist Hansen D, Saetre R, Norgaard K. Real-time continuous glucose monitoring versus self-monitoring of blood glucose in adults with insulin-treated type 2 diabetes: a protocol for a randomised controlled single-centre trial. BMJ Open 2021;11(1):e040648. DOI: https://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2020-040648
82. Ministry of Health and Care Services. Verdier i pasientens helsetjeneste: Melding om prioritering. Meld. St. 34 (2015 - 2016). Oslo: 2016. Available from: https://www.regjeringen.no/no/dokumenter/meld.-st.-34-20152016/id2502758/
83. Ministry of Health and Care Services. Helse for alle-Rettferdig prioritering i vår felles helsetjeneste. Meld. St. 21 (2024-2025). Oslo: 2025. Available from: https://www.regjeringen.no/contentassets/7b4ea64516f04ca3a6f855a61d106c5d/no/pdfs/stm202420250021000dddpdfs.pdf
84. Norwegian Medical Products Agency. Submission Guidelines for Single Technology Assessment of Medical Devices. Oslo: 2024. Available from: https://www.dmp.no/en/public-funding-and-pricing/health-technology-assessments/medicines
85. Behandlingsrådet. Anvendelse af glukosemonitoreringsmetoder til behandling af voksne patienter med type 1 diabetes. Aalborg: 2023. Available from: https://behandlingsraadet-dk.b-cdn.net/media/40whf5ny/anbefaling-vedr-glukosemonitoreringsmetoder-vers-1-1.pdf
86. Briggs A, Claxton K, Sculpher M. Decision Modelling For Health Economic Evaluation: Oxford University Press; 2006. Available from: https://doi.org/10.1093/oso/9780198526629.001.0001
87. Guo VY, Cao B, Wu X, Lee JJW, Zee BC. Prospective Association between Diabetic Retinopathy and Cardiovascular Disease-A Systematic Review and Meta-analysis of Cohort Studies. J Stroke Cerebrovasc Dis 2016;25(7):1688-95. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.03.009
88. Calvo-Hueros JI, Martín-Hidalgo-Barquero MV, Morales-Gabardino JA, Buitrago F. Chronic kidney disease prevalence and cardiovascular risk in a cohort of patients with type 2 diabetes followed for 10 years in Badajoz (Spain). An observational study. Prim Care Diabetes 2021;15(2):391-6. DOI: 10.1016/j.pcd.2020.11.015
89. Ybarra-Muñoz J, Jurado-Campos J, Garcia-Gil M, Zabaleta-Del-Olmo E, Mir-Coll T, Zabalegui A, et al. Cardiovascular disease predicts diabetic peripheral polyneuropathy in subjects with type 2 diabetes: A 10-year prospective study. Eur J Cardiovasc Nurs 2016;15(4):248-54. DOI: 10.1177/1474515114565215
90. Nabrdalik K, Kwiendacz H, Moos J, Moos Ł, Kulpa J, Brzoza Z, et al. Diabetic Peripheral Neuropathy is Associated With Diabetic Kidney Disease and Cardiovascular Disease: The Silesia Diabetes-Heart Project. Curr Probl Cardiol 2023;48(8):101726. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2023.101726
91. Ara R, Brazier JE. Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. Value Health 2010;13(5):509-18. DOI: 10.1111/j.1524-4733.2010.00700.x
92. González-Pérez A, Saez M, Vizcaya D, Lind M, Garcia Rodriguez L. Incidence and risk factors for mortality and end-stage renal disease in people with type 2 diabetes and diabetic kidney

disease: a population-based cohort study in the UK. BMJ Open Diabetes Res Care 2021;9(1). DOI: 10.1136/bmjdrc-2021-002146
93. Kilstad HN, Sjølie AK, Gøransson L, Hapnes R, Henschien HJ, Alsbirk KE, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in Norway: report from a screening study. Acta Ophthalmol 2012;90(7):609-12. DOI: 10.1111/j.1755-3768.2011.02160.x
94. Jørgensen ME, Almdal TP, Faerch K. Reduced incidence of lower-extremity amputations in a Danish diabetes population from 2000 to 2011. Diabet Med 2014;31(4):443-7. DOI: 10.1111/dme.12320
95. Saeed M, Stene LC, Reisæter AV, Jenssen TG, Tell GS, Tapia G, et al. End-stage renal disease: incidence and prediction by coronary heart disease, and educational level. Follow-up from diagnosis of childhood-onset type 1 diabetes throughout Norway 1973-2017. Ann Epidemiol 2022;76:181-7. DOI: 10.1016/j.annepidem.2022.03.015
96. Statistics Norway. Statistics Norway. Life tables. 2024. Available from: https://www.ssb.no/en/statbank/table/07902
97. Norwegian Institute of Public Health. Statistics, Cause of death. 2025. Available from: https://statistikk.fhi.no/daar/gsSCQl7hHtUBVhev9pKQfuZ_mHAAFHx1
98. Modjtahedi BS, Wu J, Luong TQ, Gandhi NK, Fong DS, Chen W. Severity of Diabetic Retinopathy and the Risk of Future Cerebrovascular Disease, Cardiovascular Disease, and All-Cause Mortality. Ophthalmology 2021;128(8):1169-79. DOI: 10.1016/j.ophtha.2020.12.019
99. Vági OE, Svébis MM, Domján BA, Körei AE, Tesfaye S, Horváth VJ, et al. The association between distal symmetric polyneuropathy in diabetes with all-cause mortality - a meta-analysis. Front Endocrinol (Lausanne) 2023;14:1079009. DOI: 10.3389/fendo.2023.1079009
100. Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E, Denaxas S, Pujades-Rodriguez M, Gale CP, et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1.9 million people. Lancet Diabetes Endocrinol 2015;3(2):105-13. DOI: 10.1016/S2213-8587(14)70219-0
101. Siersma V, Køster-Rasmussen R, Bruun C, Olivarius NF, Brunes A. Visual impairment and mortality in patients with type 2 diabetes. BMJ Open Diabetes Res Care 2019;7(1):e000638. DOI: 10.1136/bmjdrc-2018-000638
102. Chiang JI, Hanlon P, Li TC, Jani BD, Manski-Nankervis JA, Furler J, et al. Multimorbidity, mortality, and HbA1c in type 2 diabetes: A cohort study with UK and Taiwanese cohorts. PLoS Med 2020;17(5):e1003094. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003094
103. Jortveit J, Pripp AH, Langorgen J, Halvorsen S. Time trends in incidence, treatment, and outcome in acute myocardial infarction in Norway 2013-19. Eur Heart J Open 2022;2(5):oeac052. DOI: 10.1093/ehjopen/oeac052
104. Statistics Norway. Konsumprisindeksen (KPI). Available from: https://www.ssb.no/kpi
105. Norwegian Directorate of Health. Produkt- og prisliste Medisinsk forbruksmateriell. 2025. Available from: https://www.helfo.no/produkt-og-prislister/_/attachment/inline/668b84e5-92d5-4641-88e0-d2b9f918e09c:b33c31c9c88ea3e773563925c71960433de221b2/Produkt-%20og%20prisliste%20glukosem%C3%A5ling%20ved%20intraven%C3%B8s%20ern%C3%A6ring.pdf
106. Norwegian Hospital Procurement Trust, The Hospital Procurement Trust. Personal communication with Hospital Procurement, National Services Division. 2024-2025. Oslo,
107. Oslo Economics. Diabetes type 2 i Norge. En analyse av forekomst, sykdomsbyrde, behandling og samfunnsvirkninger. Oslo: Oslo Economics; 2021.
108. Statistics Norway. Statistics Norway. Salary. 2024. Available from: https://www.ssb.no/statbank/table/11418/
109. Hagen TP. Ettårige behandlingskostnader: Estimater for pasienter med hjerteinfarkt, slag eller hoftebrudd. Oslo: Avdeling for helseledelse og helseøkonomi, Universitetet i Oslo; 2013. Available from: https://www.regjeringen.no/contentassets/477c27aa89d645e09ece350eaf93fedf/no/sved/09.pdf
110. Korman M. Cost-Effectiveness Analysis of PCSK9 Inhibitors in Norway. Oslo: University of Oslo; 2016. Available from: https://www.duo.uio.no/bitstream/handle/10852/51343/1/Max-Korman_Master_Thesis-Final_9-5.pdf
111. Wisløff T. SRM, Halvorsen S., Kristiansen I.S. Norwegian Cardiovascular Disease Model (NorCaD) – a simulation model for estimating health benefits and cost consequences of cardiovascular interventions. Oslo: Norwegian Knowledge Centre for the Health Services; 2008. Available from: https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/2009-og-eldre/rapport_0823_norcad30.pdf

112. Hagen G, Huitfeldt, A., Vandvik, P.O. Patent foramen ovale closure, antiplatelet therapy or anticoagulation therapy alone for management of cryptogenic strokeOslo: Norwegian Institute of Public Health (NIPH) [cited]. Available from: https://www.fhi.no/en/publ/2019/Patent-foramen-ovale-closure-antiplatelet-therapy-or-anticoagulation-therapy-alone-for-management-of-cryptogenic-stroke/
113. Hasvold P, Nordanstig J, Kragsterman B, Kristensen T, Falkenberg M, Johansson S, et al. Long-term cardiovascular outcome, use of resources, and healthcare costs in patients with peripheral artery disease: results from a nationwide Swedish study. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes 2018;4(1):10-7. DOI: 10.1093/ehjqcco/qcx028
114. Wisløff T. RT, Hagen G., Reikvam Å., Klemp M. Efficacy and cost-effectiveness of new oral anticoagulants compared to warfarin for the prevention of stroke in patients with atrial fibrillation Oslo: Norwegian Knowledge Centre for the Health Services; 2013. Available from: https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/2013/rapport_2013_05_antikoagulanter_v3b.pdf
115. Husebø LE. Healthcare costs and health outcomes in patients with atrial fibrillation in Norway receiving radiofrequency ablation: Cost analysis. University of Oslo; 2024.
116. Eriksson D, Karlsson L, Eklund O, Dieperink H, Honkanen E, Melin J, et al. Real-world costs of autosomal dominant polycystic kidney disease in the Nordics. BMC Health Serv Res 2017;17(1):560. DOI: 10.1186/s12913-017-2513-8
117. Norwegian Directorate of Health. Regelverk for innsatsstyrt finansiering 2024 (ISF-regelverket). Oslo: 2024. Available from: https://www.helsedirektoratet.no/tilskudd-og-finansiering/finansiering/innsatsstyrt-finansiering-og-drg-systemet/innsatsstyrt-finansiering-isf/ISF-regelverk%202024.pdf/_/attachment/inline/c3de316f-28d6-4d4f-b864-7dde1d5f1dcc:eccaff41cb2d18bf3ae726d6de17ad85fcedf59b/ISF-regelverk%202024.pdf
118. Chaudhry TF. A cost-effectiveness analysis of tele-glaucoma screening Oslo: University of Oslo; 2020. Available from: https://www.duo.uio.no/
119. Norwegian Medical Products Agency. Metodevurdering av refusjon for glukagon (Ogluo). Oslo: 2021. Available from: https://www.dmp.no/globalassets/documents/Offentlig-finansiering-og-pris/Metodevurderinger/O/Ogluo_alvorlig-hypoglykemi_2022.pdf
120. Tan MHP, Ong SC, Tahir NAM, Ali AM, Mustafa N. Health state utility values ranges across varying stages and severity of type 2 diabetes-related complications: A systematic review. PLoS One 2024;19(4):e0297589. DOI: 10.1371/journal.pone.0297589
121. Beaudet Aea. Continuous Glucose Monitoring Versus Usual Care in Patients With Type 2 Diabetes Receiving Multiple Daily Insulin Injections: A Randomized Trial. 2014. Available from: https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(14)00054-0/fulltext?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1098301514000540%3Fshowall%3Dtrue
122. Hayes Aea. Changes in Quality of Life Associated with Complications of Diabetes: Results from the ADVANCE Study. 2016. Available from: https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015%2815%2905083-4/fulltext?utm_source=chatgpt.com
123. Bagust A, Beale S. Modelling EuroQol health-related utility values for diabetic complications from CODE-2 data. Health Econ 2005;14(3):217-30. DOI: 10.1002/hec.910
124. Norwegian Directorate of Health, Personal communication with Helfo. Department of Health Reimbursements, Division of Health Economics and Personnel.
125. Norsk diabetesregister for voksne, Tall fra Norsk diabetesregister for voksne (personal communication with clinical experts).
126. Zorginstituut. Healthcare personnel utilisation and environmental sustainability as criteria in healthcare. Netherlands: Zorginstituut; 2025.
127. Oslo University Hospital. Diabetes type 2: Oslo universitetssykehus [cited 2025-17-07]. Available from: https://www.oslo-universitetssykehus.no/behandlinger/diabetes-type-2/
128. Oslo University Hospital. Diabetespoliklinikk: Oslo universitetssykehus [cited 2025-17-07]. Available from: https://www.oslo-universitetssykehus.no/avdelinger/Klinikk-for-kirurgi-og-spesialisert-medisin/avdeling-for-transplantasjonsmedisin/seksjon-for-poliklinikk-og-dagbehandling-kit/diabetespoliklinikk/
129. Vestre Viken Hospital Trust. Digital oppfølging for diabetespasienter: Vestre Viken Hospital Trust [cited 2025-17-07]. Available from: https://www.vestreviken.no/om-oss/nyheter/digital-oppfolging-for-diabetespasienter/
130. Diabetesforbundet. Sammen for et godt liv med diabetes: Diabetesforbundet [cited 2025-01-09]. Available from: https://www.diabetes.no/

131. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för diabetesvård, Stöd för styrning och ledning. www.socialstyrelsen.se: 2018. Available from: https://www.socialstyrelsen.se/contentassets/f0bc11a3e04142c8a1c139e67cc0c8a1/2018-10-25.pdf
132. Medicintekniska produktrådet. Kontinuerlig glukosmätning vid diabetes typ 2 - uppdatering av rekommendation för FreeStyle Libre och FreeStyle Libre 2, Rekommendation och sammanvägd bedömning. 2025. Available from: https://samverkanmedicinteknik.se/download/18.4a8a49351969f9911881b35/1746692177587/Freestyle-Libre-250424.pdf
133. Arbetsgrupp tillsatt av Finska Läkarföreningen Duodecim, Föreningen för Invärtes Medicin i Finland, Diabetesförbundets läkarråd. Typ 2-diabetes. God medicinsk praxis-rekommendation. Helsingfors: Finska Läkarföreningen Duodecim, [cited 04-10-2025]. Available from: www.kaypahoito.fi
134. Behandlingsrådet. Anvendelse af patientnær diabetesteknologi [updated 2024-17-05; cited]. Available from: https://behandlingsraadet.dk/find-evalueringer-analyser/analyser/2021/anvendelse-af-patientnaer-diabetesteknologi
135. Dansk Endokrinologisk Selskab. Kontinuerlig glukosemåling (CGM)[cited 04-10-2025]. Available from: https://endocrinology.dk/nbv/diabetes-melitus/kontinuerlig-glukosemaaling-cgm-og-flash-glukosemaaling-fgm-til-boern-unge-og-voksne/#elementor-toc__heading-anchor-7
136. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Guideline, Type 2 diabetes in adults: management. Draft for consultation, August 2025. 2025. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ng10336/documents/450
137. Toschi E, O'Neal D, Munshi M, Jenkins A. Glucose Targets Using Continuous Glucose Monitoring Metrics in Older Adults With Diabetes: Are We There Yet? J Diabetes Sci Technol 2024;18(4):808-18. DOI: 10.1177/19322968241247568
138. Thielen V, Scheen A, Bringer J, Renard E. Attempt to improve glucose control in type 2 diabetic patients by education about real-time glucose monitoring. Diabetes & Metabolism 2010;36(3):240-3. DOI: https://dx.doi.org/10.1016/j.diabet.2010.03.002
139. Yoo JH, Kim G, Lee HJ, Sim KH, Jin SM, Kim JH. Effect of structured individualized education on continuous glucose monitoring use in poorly controlled patients with type 1 diabetes: A randomized controlled trial. Diabetes Res Clin Pract 2022;184:109209. DOI: 10.1016/j.diabres.2022.109209
140. Hermanns N, Ehrmann D, Schipfer M, Kroger J, Haak T, Kulzer B. The impact of a structured education and treatment programme (FLASH) for people with diabetes using a flash sensor-based glucose monitoring system: Results of a randomized controlled trial. Diabetes Research & Clinical Practice 2019;150:111-21. DOI: 10.1016/j.diabres.2019.03.003
141. Lind N, Christensen MB, Nørgaard K. A combined diabetes and continuous glucose monitoring education program for adults with type 2 diabetes. PEC Innovation 2024;5:100324. DOI: 10.1016/j.pecinn.2024.100324
142. Vågenes ST, Graue M, Igland J, Kolltveit B-CH, Riise HKR. Health literacy among people at risk or with type 2 diabetes in Norwegian primary care—A cross sectional study. Plos one 2024;19(10):e0312485.
143. Finbråten HS, Guttersrud Ø, Nordström G, Pettersen KS, Trollvik A, Wilde-Larsson B. Explaining variance in health literacy among people with type 2 diabetes: the association between health literacy and health behaviour and empowerment. BMC Public Health 2020;20(1):161. DOI: 10.1186/s12889-020-8274-z
144. James S, Perry L, Gallagher R, Lowe J. Diabetes educators: perceived experiences, supports and barriers to use of common diabetes-related technologies. Journal of diabetes science and technology 2016;10(5):1115-21.
145. Kimbell B, Rankin D, Ashcroft NL, Varghese L, Allen JM, Boughton CK, et al. What Training, Support, and Resourcing Do Health Professionals Need to Support People Using a Closed-Loop System? A Qualitative Interview Study with Health Professionals Involved in the Closed Loop from Onset in Type 1 Diabetes (CLOuD) Trial. Diabetes Technology & Therapeutics 2020;22(6):468-75. DOI: 10.1089/dia.2019.0466
146. Farrington C, Murphy HR, Hovorka R. A qualitative study of clinician attitudes towards closed-loop systems in mainstream diabetes care in England. Diabetic Medicine 2020;37(6):1023-9. DOI: 10.1111/dme.14235
147. Rodbard D. Continuous Glucose Monitoring: A Review of Successes, Challenges, and Opportunities. Diabetes Technology & Therapeutics 2016;18 Suppl 2:S3-S13. DOI: 10.1089/dia.2015.0417

148. Sortland V, Kasén A. Diabetessykepleieres erfaringer med pasientopplæring i insulinpumpebehandling. Sykepleien Forskning 2021;16(87861):e-87861.
149. Avari P, Lumb A, Flanagan D, Rayman G, Misra S, Dhatariya K, et al. Continuous Glucose Monitoring Within Hospital: A Scoping Review and Summary of Guidelines From the Joint British Diabetes Societies for Inpatient Care. J Diabetes Sci Technol 2023;17(3):611-24. DOI: 10.1177/19322968221137338
150. Norsk helsenett. Slik ser e-konsultasjon ut for innbygger. I: Norsk helsenett, editor. 2025.
151. Hanlon P, Daines L, Campbell C, McKinstry B, Weller D, Pinnock H. Telehealth Interventions to Support Self-Management of Long-Term Conditions: A Systematic Metareview of Diabetes, Heart Failure, Asthma, Chronic Obstructive Pulmonary Disease, and Cancer. J Med Internet Res 2017;19(5):e172. DOI: 10.2196/jmir.6688
152. Hangaard S, Kronborg T, Hejlesen O, Aradottir TB, Kaas A, Bengtsson H, et al. The Diabetes teleMonitoring of patients in insulin Therapy (DiaMonT) trial: study protocol for a randomized controlled trial. Trials [Electronic Resource] 2022;23(1):985. DOI: 10.1186/s13063-022-06921-6
153. Ho CN, Ayers AT, Aaron RE, Tian T, Sum CS, Klonoff DC. Importance of Cybersecurity/The Relevance of Cybersecurity to Diabetes Devices: An Update from Diabetes Technology Society. J Diabetes Sci Technol 2025;19(2):470-4. DOI: 10.1177/19322968241296543
154. Nifakos S, Chandramouli K, Nikolaou CK, Papachristou P, Koch S, Panaousis E, et al. Influence of Human Factors on Cyber Security within Healthcare Organisations: A Systematic Review. Sensors 2021;21(15):5119.
155. Health Technology Assessment International. Patient & Citizen Involvement: Resources and Materials [Internet]. Edmonton (AL): Health Technology Assessment International [cited 2025-04-08]. Available from: https://htai.org/interest-group/patient-citizen-involvement/#resources-and-materials
156. The Norwegian Diabetes Association. Access to Continuous Glucose Monitoring (CGM) for Type 2 Diabetes [Tilgang til kontinuerlig vevsglukosemåling (CGM) ved diabetes type 2]: Diabetesforbundet [cited 23-11-2025]. Available from: https://www.diabetes.no/om-oss/politisk-arbeid/vare-kampsaker/alle-trenger-tilgang-til-det-rette-utstyret/stastedsdokument---cgm-ved-diabetes-type-2/
157. Diabetesforbundet. Melder om alvorlige feil med noen typer sensorer: Diabetesforbundet [cited 26-11-2025]. Available from: https://www.diabetes.no/mer/nyheter-om-diabetes/nyheter-2025/melder-om-alvorlige-feil-med-noen-typer-sensorer/
158. Prasad M. Introduction to the GRADE tool for rating certainty in evidence and recommendations. Clinical Epidemiology and Global Health 2024;25:101484. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cegh.2023.101484
159. Saldanha IJ, Skelly AC, Ley KV ea. Strengths and Limitations of RCTs. . In: Inclusion of Nonrandomized Studies of Interventions in Systematic Reviews of Intervention Effectiveness: An Update. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US)2022. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK584466/
160. Reaven PD, Macwan S, Newell M, Arani G, Norman GJ, Miller DR, et al. Initiation of Continuous Glucose Monitoring and Mortality in Type 2 Diabetes. Diabetes Technol Ther 2025;27(10):778-89. DOI: 10.1089/dia.2025.0227
161. Liu Y, Sayam S, Shao X, Wang K, Zheng S, Li Y, et al. Prevalence of and Trends in Diabetes Among Veterans, United States, 2005-2014. Prev Chronic Dis 2017;14:E135. DOI: 10.5888/pcd14.170230
162. Tikkanen R, Osborn R, Mossialos E, Djordjevic A, Warton G. International Profiles of Health Care Systems. The Commonwealth Fund; 2020. Available from: https://www.commonwealthfund.org/sites/default/files/2020-12/International_Profiles_of_Health_Care_Systems_Dec2020.pdf
163. Bor J, Cohen GH, Galea S. Population health in an era of rising income inequality: USA, 1980-2015. The Lancet 2017;389(10077):1475-90. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30571-8
164. Conner AL, Boles DZ, Markus HR, Eberhardt JL, Crum AJ. Americans' Health Mindsets: Content, Cultural Patterning, and Associations With Physical and Mental Health. Annals of Behavioral Medicine 2018;53(4):321-32. DOI: 10.1093/abm/kay041
165. Ahn R, Woodbridge A, Abraham A, Saba S, Korenstein D, Madden E, et al. Financial ties of principal investigators and randomized controlled trial outcomes: cross sectional study. Bmj 2017;356:i6770. DOI: 10.1136/bmj.i6770

166. Jancev M, Vissers T, Visseren FLJ, van Bon AC, Serné EH, DeVries JH, et al. Continuous glucose monitoring in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Diabetologia 2024;67(5):798-810. DOI: 10.1007/s00125-024-06107-6
167. Seidu S, Kunutsor SK, Ajjan RA, Choudhary P. Efficacy and Safety of Continuous Glucose Monitoring and Intermittently Scanned Continuous Glucose Monitoring in Patients With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis of Interventional Evidence. Diabetes Care 2023;47(1):169-79. DOI: 10.2337/dc23-1520
168. Luca SA, Bungau RM, Lazar S, Herascu A, Gaita L, Avram V-F, et al. The Timeline of the Association Between Diabetes and Cardiovascular Diseases: A Narrative Review. Journal of Clinical Medicine 2025;14(19). DOI: 10.3390/jcm14196877
169. Eeg-Olofsson K, Svensson AM, Franzen S, Ahmed I, Tornblom M, Levrat-Guillen F. Real-world study of flash glucose monitoring among adults with type 2 diabetes within the Swedish National Diabetes Register. Diabetes and Vascular Disease Research 2022;19(1). DOI: https://dx.doi.org/10.1177/14791641211067418
170. Isitt JJ, Roze S, Sharland H, Cogswell G, Alshannaq H, Norman GJ, et al. Cost-Effectiveness of a Real-Time Continuous Glucose Monitoring System Versus Self-Monitoring of Blood Glucose in People with Type 2 Diabetes on Insulin Therapy in the UK. Diabetes Therapy Research, Treatment and Education of Diabetes and Related Disorders 2022;13(11-12):1875-90. DOI: https://dx.doi.org/10.1007/s13300-022-01324-x
171. Jendle J, Eeg-Olofsson K, Svensson AM, Franzen S, Lamotte M, Levrat-Guillen F. Cost-Effectiveness of the FreeStyle Libre^R System Versus Blood Glucose Self-Monitoring in Individuals with Type 2 Diabetes on Insulin Treatment in Sweden. Diabetes Therapy Research, Treatment and Education of Diabetes and Related Disorders 2021;12(12):3137-52. DOI: https://dx.doi.org/10.1007/s13300-021-01172-1
172. Alshannaq H, Pollock RF, Joubert M, Ahmed W, Norman GJ, Lynch PM, et al. Cost-utility of real-time continuous glucose monitoring versus self-monitoring of blood glucose in people with insulin-treated Type II diabetes in France. Journal of Comparative Effectiveness Research 2024;13(3):e230174. DOI: https://dx.doi.org/10.57264/cer-2023-0174
173. Garcia-Lorenzo B, Rivero-Santana A, Vallejo-Torres L, Castilla-Rodriguez I, Garcia-Perez S, Garcia-Perez L, et al. Cost-effectiveness analysis of real-time continuous monitoring glucose compared to self-monitoring of blood glucose for diabetes mellitus in Spain. J Eval Clin Pract 2018;24(4):772-81. DOI: 10.1111/jep.12987
174. Pitak P, Tasai S, Kumpat N, Na Songkla P, Fuangchan A, Krass I, et al. The prevalence of glycemic control in patients with type 2 diabetes treated with insulin: a systematic review and meta-analysis. Public Health 2023;225:218-28. DOI: https://doi.org/10.1016/j.puhe.2023.10.015
175. Ni K, Tampe CA, Sol K, Cervantes L, Pereira RI. Continuous Glucose Monitor: Reclaiming Type 2 Diabetes Self-efficacy and Mitigating Disparities. Journal of the Endocrine Society 2024;8(8). DOI: 10.1210/jendso/bvae125
176. Bekken T, Ottesen N, Glenton C, Nordheim LV. What motivates people with type 2 diabetes to maintain lifestyle changes and what challenges do they experience? A qualitative evidence synthesis. PLOS ONE 2025;20(9):e0332276. DOI: 10.1371/journal.pone.0332276
177. Tong WT, Vethakkan SR, Ng CJ. Why do some people with type 2 diabetes who are using insulin have poor glycaemic control? A qualitative study. BMJ Open 2015;5(1):e006407. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-006407
178. Sergel-Stringer OT, Wheeler BJ, Styles SE, Boucsein A, Lever CS, Paul RG, et al. Acceptability and experiences of real-time continuous glucose monitoring in adults with type 2 diabetes using insulin: a qualitative study. Journal of diabetes and metabolic disorders 2024. DOI: 10.1007/s40200-024-01403-9
179. Sørensen M, Graff-Iversen S, Haugstvedt KT, Enger-Karlsen T, Narum IG, Nybø A. [Empowerment in health promotion work]. Tidsskr Nor Laegeforen 2002;122(24):2379-83.
180. Polonsky WH, Soriano EC, Levrat-Guillen F, Chichmarenko M, Sandoval H, Bastian A, et al. Does Continuous Glucose Monitoring Use Prompt Greater Engagement in Self-Management? A Randomized Controlled Trial Focusing on Adults With Type 2 Diabetes. J Diabetes Sci Technol 2025:19322968251361031. DOI: 10.1177/19322968251361031
181. Evans EI, Pincus KJ, Seung H, Rochester-Eyeguokan CD. Health literacy of patients using continuous glucose monitoring. J Am Pharm Assoc (2003) 2024;64(4):102109. DOI: 10.1016/j.japh.2024.102109

182. Øversveen E. Teknologisk utvikling og sosial ulikhet i helse: Tilgjengeligheten av medisinsk teknologi i behandlingen av en kronisk sykdom. Norsk sosiologisk tidsskrift 2019;3(4):269-83. DOI: 10.18261/issn.2535-2512-2019-04-03
183. Hong Y. On computing the distribution function for the Poisson binomial distribution. Computational Statistics & Data Analysis 2013;59:41-51.
184. Smitth MWB, P.G.; Phibbs C.S.; Wanger, T.H. Guidebook. Microcost Methods for determining VA healthcare costs. Health Economics Resource Center; 2010.

Appendix 1: Search strategy

Search performed on: 21 November 2024

Embase <1974 to 2024 November 19>

1	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/ or Diabetes Mellitus/	1069174
2	(((diabetes or DM) and (adult-onset or ketosis-resistant or maturity-onset or slow-onset or type2 or typeII or typeii or type 2 or type II or T2 or T-2 or TII or T-II)) or dm2 or t2d? or mody).ti,bt. or (diabet* or insulin).jn.	290855
3	Insulin/ or (insulin adj4 (daily or dose* or dosing or injection* or take* or taking or therap* or treat*)).tw,bt,kf.	426712
4	Continuous Glucose Monitoring System/ or Continuous Glucose Monitoring/ or Self-Monitoring Blood Glucose/	7715
5	(((continuous* or flash or intermittent* or real-time or realtime) adj4 (bloodglucose or glucose) adj4 (measur* or monitor* or selfmonitor* or sensor*)) or ((continuous* or flash or intermittent* or real-time or realtime) adj4 (measur* or monitor* or selfmonitor* or sensor*) adj4 (bloodglucose or glucose))).tw,bt,kf.	17363
6	(CGM or CGMs or CBGM or rtCGM or RT CGM or R-CGM or RCGM or FGM or F-GM).tw,bt,kf.	14614
7	((Medtrum adj2 TouchCare*) or (Dexcom adj2 (G6 or G7 or Seven Plus)) or GlucoMen* or (Guardian* adj2 (Connect or "3" or "4")) or (Freestyle adj (Libre or Navigator)) or Simplera* or (Medtronic adj (Enlite or iPro2))).mp,bt.	3497
8	(1 or 2) and 3 and (4 or 5 or 6 or 7)	7365
9	(rat or rats or mouse or mice or swine or porcine or murine or sheep or lambs or pigs or piglets or rabbit or rabbits or cat or cats or dog or dogs or cattle or bovine or monkey or monkeys or trout or marmoset$1).ti. and Animal experiment/	1275917
10	Animal experiment/ not (human experiment/ or human/)	2685603
11	(conference abstract or preprint).pt.	5426859
12	8 not (9 or 10 or 11)	3875

Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to November 19, 2024>

1	exp Diabetes Mellitus, Type 2/ or Diabetes Mellitus/	327044
2	(((diabetes or DM) and (adult-onset or ketosis-resistant or maturity-onset or slow-onset or type2 or typeII or typeii or type 2 or type II or T2 or T-2 or TII or T-II)) or dm2 or t2d? or mody).ti,bt. or (diabet* or insulin).jn.	176911
3	Insulin/ or (insulin adj4 (daily or dose* or dosing or injection* or take* or taking or therapy or treat*)).tw,bt,kf.	228744
4	Continuous Glucose Monitoring/ or Blood Glucose Self-Monitoring/	11028
5	(((continuous* or flash or intermittent* or real-time or realtime) adj4 (bloodglucose or glucose) adj4 (measur* or monitor* or selfmonitor* or sensor*)) or ((continuous* or flash or intermittent* or real-time or realtime) adj4 (measur* or monitor* or selfmonitor* or sensor*) adj4 (bloodglucose or glucose))).tw,bt,kf.	9993

6	(CGM or CGMs or CBGM or rtCGM or RT-CGM or R-CGM or RCGM or FGM or F-GM).tw,bt,kf.	7584
7	((Medtrum adj2 TouchCare*) or (Dexcom adj2 (G6 or G7 or Seven Plus)) or GlucoMen* or (Guardian* adj2 (Connect or "3" or "4")) or (Freestyle adj (Libre or Navigator)) or Simplera* or (Medtronic adj (Enlite or iPro2))).mp,bt.	868
8	(1 or 2) and 3 and (4 or 5 or 6 or 7) [DM2 AND insulinbeh. AND CGM/FGM]	3503
9	exp animals/ not humans.sh.	5278796
10	preprint.pt.	32242
11	8 not (9 or 10)	3467

Epistemonikos

(Advanced search)

Title/Abstract:] (((diabetes OR DM) AND (adult-onset OR "adult onset" OR ketosis-resistant OR "ketosis resistant" OR maturity-onset OR "maturity onset" OR slow-onset OR "slow onset" OR type2 OR typeII OR "type 2" OR "type II" OR type-2 OR type-II OR T2 OR T-2 OR TII OR T-II)) OR DM2 OR DMII OR T2D* OR mody)
AND

[Title/Abstract:] (((continuous* OR flash OR intermittent* OR real-time OR realtime OR "real time") AND (bloodglucose OR blood-glucose OR glucose) AND (measur* OR monitor* OR self-monitor* OR selfmonitor* OR sensor*)) OR CGM OR CGMs OR CBGM OR rtCGM OR RT-CGM OR "RT CGM" OR R-CGM OR RCGM OR "R CGM" OR FGM OR F-GM)
Filters: Systematic Review + Broad Synthesis

Total number of hits: 121 + 7

INAHTA

((((diabetes OR DM) AND (adult-onset OR "adult onset" OR ketosis-resistant OR "ketosis resistant" OR maturity-onset OR "maturity onset" OR slow-onset OR "slow onset" OR type2 OR typeII OR "type 2" OR "type II" OR type-2 OR type-II OR T2 OR T-2 OR TII OR T-II)) OR DM2 OR DMII OR T2D* OR mody) AND (((continuous* OR flash OR intermittent* OR real-time OR realtime OR "real time") AND (bloodglucose OR blood-glucose OR glucose) AND (measur* OR monitor* OR self-monitor* OR selfmonitor* OR sensor*)) OR CGM OR CGMs OR CBGM OR rtCGM OR RT-CGM OR "RT CGM" OR R-CGM OR RCGM OR "R CGM" OR FGM OR F-GM))
Basic search

Number of hits: 22

Search strategy for study registers

ClincalTrials.gov 2025-02-17	[Other:] ((((diabetes OR DM) AND (adult-onset OR "adult onset" OR ketosis-resistant OR "ketosis resistant" OR maturity-onset OR "maturity onset" OR slow-onset OR "slow onset" OR type2 OR typeII OR "type 2" OR "type II" OR type-2 OR type-II OR T2 OR T-2 OR TII OR T-II)) OR dm2 OR t2d OR mody) AND insulin AND ("continuous glucose" OR "flash glucose" OR "intermittent glucose" OR "real-time glucose" OR "realtime glucose" OR "real time glucose" OR "continuous blood glucose" OR "flash blood glucose" OR "intermittent blood glucose" OR "real-time blood glucose" OR "realtime blood glucose" OR "real	596

	time blood glucose" OR "continuous blood-glucose" OR "flash blood-glucose" OR "intermittent blood-glucose" OR "real-time blood-glucose" OR "realtime blood-glucose" OR "real time blood-glucose" OR Medtrum OR TouchCare OR Dexcom OR GlucoMen OR Guardian OR Freestyle OR Simplera OR Medtronic OR Enlite OR iPro2))	
ICTRP 2025-02-17	[Standard search interface:] ((((diabetes OR DM) AND (adult-onset OR "adult onset" OR ketosis-resistant OR "ketosis resistant" OR maturity-onset OR "maturity onset" OR slow-onset OR "slow onset" OR type2 OR typeII OR "type 2" OR "type II" OR type-2 OR type-II OR T2 OR T-2 OR TII OR T-II)) OR dm2 OR t2d OR mody) AND insulin AND ("continuous glucose" OR "flash glucose" OR "intermittent glucose" OR "real-time glucose" OR "realtime glucose" OR "real time glucose" OR "continuous blood glucose" OR "flash blood glucose" OR "intermittent blood glucose" OR "real-time blood glucose" OR "realtime blood glucose" OR "real time blood glucose" OR "continuous blood-glucose" OR "flash blood-glucose" OR "intermittent blood-glucose" OR "real-time blood-glucose" OR "realtime blood-glucose" OR "real time blood-glucose" OR Medtrum OR TouchCare OR Dexcom OR GlucoMen OR Guardian OR Freestyle OR Simplera OR Medtronic OR Enlite OR iPro2))	209

Appendix 2: Excluded studies

Study	Reason for exclusion
Ajjan (2019) Ajjan RA, Jackson N, Thomson SA. Reduction in HbA1c using professional flash glucose monitoring in insulin-treated type 2 diabetes patients managed in primary and secondary care settings: A pilot, multicentre, randomised controlled trial. Diabetes & Vascular Disease Research 2019;16(4):385-95. DOI: https://dx.doi.org/10.1177/1479164119827456	Intervention
Ajjan (2022) Ajjan R, Bilir SP, Hellmund R, Souto D. Cost-Effectiveness Analysis of Flash Glucose Monitoring System for People with Type 2 Diabetes Receiving Intensive Insulin Treatment. Diabetes Therapy Research, Treatment and Education of Diabetes and Related Disorders 2022;13(11-12):1933-45. DOI: https://dx.doi.org/10.1007/s13300-022-01325-w	Publication type (cost-effectiveness)
Ajjan (2023) Ajjan RA, Heller SR, Everett CC, Vargas-Palacios A, Higham R, Sharples L, et al. Multicenter Randomized Trial of Intermittently Scanned Continuous Glucose Monitoring Versus Self-Monitoring of Blood Glucose in Individuals With Type 2 Diabetes and Recent-Onset Acute Myocardial Infarction: Results of the LIBERATES Trial. Diabetes Care 2023;46(2):441-9. DOI: https://dx.doi.org/10.2337/dc22-1219	Population (not all on insulin)
Al Hayek (2023) Al Hayek AA, Al Dawish MA. Use of Flash Glucose Monitoring and Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Not Treated with an Intensive Insulin Regimen: 1-Year Real-Life Retrospective Cohort Study. Advances in Therapy 2023;40(6):2855-68. DOI: https://dx.doi.org/10.1007/s12325-023-02508-y	Comparator (retrospective – no control group)
Alshannaq (2023) Alshannaq H, Isitt JJ, Pollock RF, Norman GJ, Cogswell G, Lynch PM, et al. Cost-utility of real-time continuous glucose monitoring versus self-monitoring of blood glucose in people with insulin-treated Type 2 diabetes in Canada. Journal of Comparative Effectiveness Research 2023;12(10):e230075. DOI: https://dx.doi.org/10.57264/cer-2023-0075	Publication type (cost utility)
Alshannaq (2024) Alshannaq H, Pollock RF, Joubert M, Ahmed W, Norman GJ, Lynch PM, et al. Cost-utility of real-time continuous glucose monitoring versus self-monitoring of blood glucose in people with insulin-treated Type II diabetes in France. Journal of Comparative Effectiveness Research 2024;13(3):e230174. DOI: https://dx.doi.org/10.57264/cer-2023-0174	Publication type (cost utility)
Anonymous (2010) Anonymous. Validation of measures of satisfaction with and impact of continuous and conventional glucose monitoring. Diabetes Technology & Therapeutics 2010;12(9):679-84. DOI: https://dx.doi.org/10.1089/dia.2010.0015	Study design (non-RCT < 12 months)
Argento (2014) Argento NB, Nakamura K, Sala RD, Simpson P. Hemoglobin A1C, mean glucose, and persistence of glycation ratios in insulin-treated diabetes. Endocrine Practice 2014;20(3):252-60. DOI: https://dx.doi.org/10.4158/EP13079.OR	Comparator (retrospective – no control group)
Bailey (2022) Bailey R, Calhoun P, Chao C, Walker TC. With or Without Residual C-Peptide, Patients with Type 2 Diabetes Realize Glycemic Benefits from Real-Time Continuous Glucose Monitoring. Diabetes Technology & Therapeutics 2022;24(4):281-4. DOI: 10.1089/dia.2021.0384	Publication type (subgroup of the Mobile study)
Baker (2022) Baker M, Musselman ME, Rogers R, Hellman R. Practical implementation of remote continuous glucose monitoring in hospitalized patients with diabetes. American Journal of Health-System Pharmacy 2022;79(6):452-8. DOI: https://dx.doi.org/10.1093/ajhp/zxab456	Intervention (remote CGM)

Bao (2022) Bao S, Bailey R, Calhoun P, Beck RW. Effectiveness of Continuous Glucose Monitoring in Older Adults with Type 2 Diabetes Treated with Basal Insulin. Diabetes Technology & Therapeutics 2022;24(5):299-306. DOI: https://dx.doi.org/10.1089/dia.2021.0494	Publication type (subgroup of the Mobile study)
Baumstark (2017) Baumstark A, Jendrike N, Pleus S, Haug C, Freckmann G. Evaluation of Accuracy of Six Blood Glucose Monitoring Systems and Modeling of Possibly Related Insulin Dosing Errors. Diabetes Technology & Therapeutics 2017;19(10):580-8. DOI: https://dx.doi.org/10.1089/dia.2016.0408	Comparator
Beck (2022) Beck SE, Kelly C, Price DA. Non-adjunctive continuous glucose monitoring for control of hypoglycaemia (COACH): Results of a post-approval observational study. Diabetic Medicine 2022;39(2):e14739. DOI: 10.1111/dme.14739	Study design (6 mo SMBG and 6 mo CGM)
Bennion (2002) Bennion N, Christensen NK, McGarraugh G. Alternate site glucose testing: a crossover design. Diabetes Technology & Therapeutics 2002;4(1):25-33; discussion 45. DOI: https://dx.doi.org/10.1089/15209150252924058	Study design (non-RCT < 12 months)
Bergenstal (2012) Bergenstal RM, Bode BW, Tamler R, Trence DL, Stenger P, Schachner HC, et al. Advanced meter features improve postprandial and paired self-monitoring of blood glucose in individuals with diabetes: results of the Actions with the CONTOUR Blood Glucose Meter and Behaviors in Frequent Testers (ACT) study. Diabetes Technology & Therapeutics 2012;14(10):851-7. DOI: https://dx.doi.org/10.1089/dia.2012.0051	Population (not separate data for T2D)
Billings (2018) Billings LK, Parkin CG, Price D. Baseline Glycated Hemoglobin Values Predict the Magnitude of Glycemic Improvement in Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes: Subgroup Analyses from the DIAMOND Study Program. Diabetes Technology & Therapeutics 2018;20(8):561-5. DOI: https://dx.doi.org/10.1089/dia.2018.0163	Publication type (subgroup of the Diamond study)
Blackberry (2014) Blackberry ID, Furler JS, Ginnivan LE, Derraz H, Jenkins A, Cohen N, et al. An exploratory trial of insulin initiation and titration among patients with type 2 diabetes in the primary care setting with retrospective continuous glucose monitoring as an adjunct: INITIATION study protocol. BMC Family Practice 2014;15:82. DOI: https://dx.doi.org/10.1186/1471-2296-15-82	Intervention (study protocol)
Brown (2023) Brown M, Roberts J, Smith C, Eash D. Safety and Effectiveness of the Use of an Electronic Glucose Monitoring System Versus Weight-Based Dosing Nomogram for Treatment of Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar Syndrome in a VA Hospital. Journal of Diabetes Science & Technology 2023;17(3):727-32. DOI: https://dx.doi.org/10.1177/19322968221074710	Population (not separate data for T2D)
Bujnowska-Fedak (2011) Bujnowska-Fedak MM, Puchala E, Steciwko A. The impact of telehome care on health status and quality of life among patients with diabetes in a primary care setting in Poland. Telemedicine Journal & E-Health 2011;17(3):153-63. DOI: 10.1089/tmj.2010.0113	Intervention
Cai (2023) Cai L, Wang W, Dai L. Risk factors for hypoglycemia in patients with type 2 diabetes mellitus after intensive insulin therapy and blood glucose monitoring strategy. African Health Sciences 2023;23(2):499-508. DOI: https://dx.doi.org/10.4314/ahs.v23i2.58	Intervention
Chico (2003) Chico A, Vidal-Rios P, Subira M, Novials A. The continuous glucose monitoring system is useful for detecting unrecognized hypoglycemias in patients with type 1 and type 2 diabetes	Comparator

but is not better than frequent capillary glucose measurements for improving metabolic control. Diabetes Care 2003;26(4):1153-7. DOI: https://dx.doi.org/10.2337/diacare.26.4.1153	
Chu (2024) Chu C, Li J, Yang X, Zhao H, Wu Z, Xu R, et al. Continuous glucose monitoring versus conventional glucose monitoring in the ICU: A randomized controlled trial. Journal of Critical Care 2024;84(no pagination). DOI: https://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2024.154894	Population
Cooke (2009) Cooke D, Hurel SJ, Casbard A, Steed L, Walker S, Meredith S, et al. Randomized controlled trial to assess the impact of continuous glucose monitoring on HbA(1c) in insulin-treated diabetes (MITRE Study). Diabetic Medicine 2009;26(5):540-7. DOI: https://dx.doi.org/10.1111/j.1464-5491.2009.02723.x	Intervention
Cosson (2009) Cosson E, Hamo-Tchatchouang E, Dufaitre-Patouraux L, Attali JR, Paries J, Schaepelynck-Belicar P. Multicentre, randomised, controlled study of the impact of continuous sub-cutaneous glucose monitoring (GlucoDay) on glycaemic control in type 1 and type 2 diabetes patients. Diabetes and Metabolism 2009;35(4):312-8. DOI: https://dx.doi.org/10.1016/j.diabet.2009.02.006	Intervention
Davis (2020) Davis GM, Spanakis EK, Migdal AL, Singh LG, Albury B, Urrutia MA, et al. Accuracy of Dexcom G6 Continuous Glucose Monitoring in Non-Critically Ill Hospitalized Patients With Diabetes. Diabetes Care 2021;44(7):1641-6. DOI: https://dx.doi.org/10.2337/dc20-2856	Study design (non-RCT < 12 months)
Davis (2021) Davis G, Bailey R, Calhoun P, Price D, Beck RW. Magnitude of Glycemic Improvement in Patients with Type 2 Diabetes Treated with Basal Insulin: Subgroup Analyses from the MOBILE Study. Diabetes Technology & Therapeutics 2022;24(5):324-31. DOI: https://dx.doi.org/10.1089/dia.2021.0489	Outcome (MARD)
Davis 2022 Davis G, Bailey R, Calhoun P, Price D, Beck RW. Magnitude of Glycemic Improvement in Patients with Type 2 Diabetes Treated with Basal Insulin: Subgroup Analyses from the MOBILE Study. Diabetes Technology & Therapeutics 2022;24(5):324-31. DOI: https://dx.doi.org/10.1089/dia.2021.0489	Publication type (subgroup of the Mobile study)
De Block (2015) De Block CE, Gios J, Verheyen N, Manuel-y-Keenoy B, Rogiers P, Jorens PG, et al. Randomized Evaluation of Glycemic Control in the Medical Intensive Care Unit Using Real-Time Continuous Glucose Monitoring (REGIMEN Trial). Diabetes Technology & Therapeutics 2015;17(12):889-98. DOI: https://dx.doi.org/10.1089/dia.2015.0151	Intervention
Del Prato (2012) Del Prato S, Nicolucci A, Lovagnini-Scher AC, Turco S, Leotta S, Vespasiani G. Telecare Provides comparable efficacy to conventional self-monitored blood glucose in patients with type 2 diabetes titrating one injection of insulin glulisine-the ELEONOR study. Diabetes Technology & Therapeutics 2012;14(2):175-82. DOI: https://dx.doi.org/10.1089/dia.2011.0163	Intervention
Eeg-Olofsson (2022) Eeg-Olofsson K, Svensson AM, Franzen S, Ahmed I, Tornblom M, Levrat-Guillen F. Real-world study of flash glucose monitoring among adults with type 2 diabetes within the Swedish National Diabetes Register. Diabetes and Vascular Disease Research 2022;19(1). DOI: https://dx.doi.org/10.1177/14791641211067418	Comparator (before-and-after; no control group)
Ehrhardt (2011) Ehrhardt NM, Chellappa M, Walker MS, Fonda SJ, Vigersky RA. The effect of real-time continuous glucose monitoring on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. Journal of Diabetes Science & Technology 2011;5(3):668-75. DOI: https://dx.doi.org/10.1177/193229681100500320	Population

Everett (2020) Everett CC, Reynolds C, Fernandez C, Stocken DD, Sharples LD, Sathyapalan T, et al. Rationale and design of the LIBERATES trial: Protocol for a randomised controlled trial of flash glucose monitoring for optimisation of glycaemia in individuals with type 2 diabetes and recent myocardial infarction. Diabetes & Vascular Disease Research 2020;17(5):1479164120957934. DOI: https://dx.doi.org/10.1177/1479164120957934	Population (study protocol)
Garg (2006) Garg S, Zisser H, Schwartz S, Bailey T, Kaplan R, Ellis S, et al. Improvement in glycemic excursions with a transcutaneous, real-time continuous glucose sensor: a randomized controlled trial. Diabetes Care 2006;29(1):44-50. DOI: https://dx.doi.org/10.2337/diacare.29.01.06.dc05-1686	Population (not separate data for T2D)
Grady (2018) Grady M, Katz LB, Levy BL. Use of Blood Glucose Meters Featuring Color Range Indicators Improves Glycemic Control in Patients With Diabetes in Comparison to Blood Glucose Meters Without Color (ACCENTS Study). Journal of Diabetes Science & Technology 2018;12(6):1211-9. DOI: https://dx.doi.org/10.1177/1932296818775755	Intervention
Gunawardena (2019) Gunawardena KC, Jackson R, Robinett I, Dhaniska L, Jayamanne S, Kalpani S, et al. The Influence of the Smart Glucose Manager Mobile Application on Diabetes Management. Journal of Diabetes Science & Technology 2019;13(1):75-81. DOI: https://dx.doi.org/10.1177/1932296818804522	Intervention
Halimi (2001) Halimi S, Charpentier G, Grimaldi A, Grenier JL, Baut F, Germain B, et al. Effect on compliance, acceptability of blood glucose self-monitoring and HbA(1c) of a self-monitoring system developed according to patient's wishes. The ACCORD study. Diabetes & Metabolism 2001;27(6):681-7.	Intervention
Hangaard (2022) Hangaard S, Kronborg T, Hejlesen O, Aradottir TB, Kaas A, Bengtsson H, et al. The Diabetes teleMonitoring of patients in insulin Therapy (DiaMonT) trial: study protocol for a randomized controlled trial. Trials [Electronic Resource] 2022;23(1):985. DOI: 10.1186/s13063-022-06921-6	Intervention (study protocol)
Harris (2023) Harris SB, Levrat-Guillen F. Use of the FreeStyle Libre system and diabetes treatment progression in T2DM: Results from a retrospective cohort study using a Canadian private payer claims database. Diabetes, Obesity & Metabolism 2023;25(6):1704-13. DOI: https://dx.doi.org/10.1111/dom.15025	Population
Hermanns (2019) Hermanns N, Ehrmann D, Schipfer M, Kroger J, Haak T, Kulzer B. The impact of a structured education and treatment programme (FLASH) for people with diabetes using a flash sensor-based glucose monitoring system: Results of a randomized controlled trial. Diabetes Research & Clinical Practice 2019;150:111-21. DOI: 10.1016/j.diabres.2019.03.003	Comparator
Homko (2007) Homko CJ, Santamore WP, Whiteman V, Bower M, Berger P, Geifman-Holtzman O, et al. Use of an internet-based telemedicine system to manage underserved women with gestational diabetes mellitus. Diabetes Technology & Therapeutics 2007;9(3):297-306. DOI: https://dx.doi.org/10.1089/dia.2006.0034	Population
Hunter (2015) Hunter B, R N, Mathieson K, Leafman JS, Feinglos MN. The Effect of Blood Glucose Self-Monitoring Among Inmates With Diabetes. Journal of Correctional Health Care 2015;21(4):343-54. DOI: https://dx.doi.org/10.1177/1078345815599782	Population (not separate data for T2D)
Haak (2017)	Comparator (follow-up study by Haak

Haak T, Hanaire H, Ajjan R, Hermanns N, Riveline JP, Rayman G. Use of Flash Glucose-Sensing Technology for 12 months as a Replacement for Blood Glucose Monitoring in Insulin-treated Type 2 Diabetes. Diabetes Therapy Research, Treatment and Education of Diabetes and Related Disorders 2017;8(3):573-86. DOI: 10.1007/s13300-017-0255-6	(2017), without a control group)
Idrees (2024) Idrees T, Castro-Revoredo IA, Oh HD, Gavaller MD, Zabala Z, Moreno E, et al. Continuous Glucose Monitoring-Guided Insulin Administration in Long-Term Care Facilities: A Randomized Clinical Trial. Journal of the American Medical Directors Association 2024;25(5):884-8. DOI: https://dx.doi.org/10.1016/j.jamda.2024.01.031	Intervention
Ilany (2018) Ilany J, Bhandari H, Nabriski D, Toledano Y, Konvalina N, Cohen O. Effect of prandial treatment timing adjustment, based on continuous glucose monitoring, in patients with type 2 diabetes uncontrolled with once-daily basal insulin: A randomized, phase IV study. Diabetes, Obesity & Metabolism 2018;20(5):1186-92. DOI: https://dx.doi.org/10.1111/dom.13214	Intervention
Isitt (2022) Isitt JJ, Roze S, Sharland H, Cogswell G, Alshannaq H, Norman GJ, et al. Cost-Effectiveness of a Real-Time Continuous Glucose Monitoring System Versus Self-Monitoring of Blood Glucose in People with Type 2 Diabetes on Insulin Therapy in the UK. Diabetes Therapy Research, Treatment and Education of Diabetes and Related Disorders 2022;13(11-12):1875-90. DOI: https://dx.doi.org/10.1007/s13300-022-01324-x	Publication type (cost-effectiveness)
Jecht (2024) Jecht M. Continuous glucose monitoring or conventional blood glucose monitoring in insulin-treated people with type 2 diabetes?: Results of the Steno2tech study. [German]. Diabetologie 2024;20(5):632-4. DOI: https://dx.doi.org/10.1007/s11428-024-01215-8	Publication type (comment on the Steno2teck study)
Jedlowski (2019) Jedlowski PM, Te CH, Segal RJ, Fazel MT. Cutaneous Adverse Effects of Diabetes Mellitus Medications and Medical Devices: A Review. American Journal of Clinical Dermatology 2019;20(1):97-114. DOI: https://dx.doi.org/10.1007/s40257-018-0400-7	Publication type
Jendle (2021) Jendle J, Eeg-Olofsson K, Svensson AM, Franzen S, Lamotte M, Levrat-Guillen F. Cost-Effectiveness of the FreeStyle Libre ® System Versus Blood Glucose Self-Monitoring in Individuals with Type 2 Diabetes on Insulin Treatment in Sweden. Diabetes Therapy Research, Treatment and Education of Diabetes and Related Disorders 2021;12(12):3137-52. DOI: https://dx.doi.org/10.1007/s13300-021-01172-1	Publication type (cost-effectiveness)
Jungheim (2002) Jungheim K, Koschinsky T. Glucose monitoring at the arm: risky delays of hypoglycemia and hyperglycemia detection. Diabetes Care 2002;25(6):956-60. DOI: 10.2337/diacare.25.6.956	Intervention
Katalenich (2015) Katalenich B, Shi L, Liu S, Shao H, McDuffie R, Carpio G, et al. Evaluation of a Remote Monitoring System for Diabetes Control. Clinical Therapeutics 2015;37(6):1216-25. DOI: https://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2015.03.022	Intervention
Kataoka (2023) Kataoka Y, Kitahara S, Funabashi S, Makino H, Matsubara M, Matsuo M, et al. The effect of continuous glucose monitoring-guided glycemic control on progression of coronary atherosclerosis in type 2 diabetic patients with coronary artery disease: The OPTIMAL randomized clinical trial. Journal of Diabetes & its Complications 2023;37(10):108592. DOI: https://dx.doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2023.108592	Comparator
Kestila (2007) Kestila KK, Ekblad UU, Ronnemaa T. Continuous glucose monitoring versus self-monitoring of blood glucose in the treatment of gestational diabetes mellitus. Diabetes Research & Clinical Practice 2007;77(2):174-9. DOI: https://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2006.12.012	Population

Kim (2024) Kim JY, Ilham S, Alshannaq H, Pollock RF, Ahmed W, Norman GJ, et al. Real-time continuous glucose monitoring vs. self-monitoring of blood glucose: cost-utility in South Korean type 2 diabetes patients on intensive insulin. Journal of Medical Economics 2024;27(1):1245-52. DOI: https://dx.doi.org/10.1080/13696998.2024.2405293	Publication type (cost-effectiveness)
Klarskov (2022) Klarskov CK, Windum NA, Olsen MT, Dungu AM, Jensen AK, Lindegaard B, et al. Telemetric Continuous Glucose Monitoring During the COVID-19 Pandemic in Isolated Hospitalized Patients in Denmark: A Randomized Controlled Exploratory Trial. Diabetes Technology & Therapeutics 2022;24(2):102-12. DOI: https://dx.doi.org/10.1089/dia.2021.0291	Intervention
Krouwer (2022) Krouwer JS. Adverse Event Data for Years 2018 to 2020 for Diabetes Devices. Journal of Diabetes Science and Technology 2022;16(5):1299-302. DOI: https://dx.doi.org/10.1177/19322968211011688	Publication type (adverse events)
Mader (2024) Mader JK, Waldenmaier D, Mueller-Hoffmann W, Mueller K, Angstmann M, Vogt G, et al. Performance of a Novel Continuous Glucose Monitoring Device in People With Diabetes. Journal of Diabetes Science and Technology 2024;18(5):1044-51. DOI: 10.1177/19322968241267774	Comparator
Matoba (2020) Matoba K, Hayashi A, Shimizu N, Moriguchi I, Kobayashi N, Shichiri M. Comparison of accuracy between flash glucose monitoring and continuous glucose monitoring in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. Journal of Diabetes and its Complications 2020;34(11) (no pagination). DOI: https://dx.doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2020.107680	Outcome (MARD)
Mukherjee (2013) Mukherjee JJ, Majumdar S, Ray S. Assessment of glycaemic control in patients with diabetes mellitus on insulin therapy. Journal of the Indian Medical Association 2013;111(11):761-5.	Publication type
Nakagawa (2022) Nakagawa Y, Hirota Y, Yamamoto A, Takayoshi T, Takeuchi T, Hamaguchi T, et al. Accuracy of a Professional Continuous Glucose Monitoring Device in Individuals with Type 2 Diabetes Mellitus. Kobe Journal of Medical Sciences 2022;68(1):E5-E10.	Intervention
New (2015) New JP, Ajjan R, Pfeiffer AFH, Freckmann G. Continuous glucose monitoring in people with diabetes: the randomized controlled Glucose Level Awareness in Diabetes Study (GLADIS). Diabetic Medicine 2015;32(5):609-17. DOI: 10.1111/dme.12713	Population (not separate data for T2D)
New (2016) New JP, Ajjan R, Pfeiffer AFH, Freckmann G. Continuous glucose monitoring in people with diabetes: The randomized controlled Glucose Level Awareness in Diabetes Study (GLADIS). Diabetes Technology and Therapeutics 2016;18(Supplement 1):S11-S2. DOI: https://dx.doi.org/10.1089/dia.2016.2502	Publication type (comment on the GLADIS study)
Newman (2009) Newman SP, Cooke D, Casbard A, Walker S, Meredith S, Nunn A, et al. A randomised controlled trial to compare minimally invasive glucose monitoring devices with conventional monitoring in the management of insulin-treated diabetes mellitus (MITRE). Health Technology Assessment (Winchester, England) 2009;13(28):iii-iv, ix. DOI: https://dx.doi.org/10.3310/hta13280	Population (not separate data for T2D)
O'Connor (2024) O'Connor MJ, Ding X, Hernandez C, Hubacz L, Church RJ, O'Connor L. A Pilot Trial of Continuous Glucose Monitoring Upon Emergency Department Discharge Among People With Diabetes Mellitus. Endocrine Practice 2024;30(2):122-7. DOI: https://dx.doi.org/10.1016/j.eprac.2023.11.001	Population

Olsen (2024) Olsen MT, Klarskov CK, Pedersen-Bjergaard U, Hansen KB, Kristensen PL. Summary of clinical investigation plan for The DIATEC trial: in-hospital diabetes management by a diabetes team and continuous glucose monitoring or point of care glucose testing - a randomised controlled trial. BMC Endocrine Disorders 2024;24(1):60. DOI: https://dx.doi.org/10.1186/s12902-024-01595-4	Population
Paramasivam (2018) Paramasivam SS, Chinna K, Singh AKK, Ratnasingam J, Ibrahim L, Lim LL, et al. Continuous glucose monitoring results in lower HbA_{1c} in Malaysian women with insulin-treated gestational diabetes: a randomized controlled trial. Diabetic Medicine 2018;35(8):1118-29. DOI: https://dx.doi.org/10.1111/dme.13649	Population
Peters (2021) Peters A, Cohen N, Calhoun P, Ruedy KJ, Beck RW, Martens TW, et al. Glycaemic profiles of diverse patients with type 2 diabetes using basal insulin: MOBILE study baseline data. Diabetes, Obesity & Metabolism 2021;23(2):631-6. DOI: 10.1111/dom.14238	Publication type (baseline data MOBILE study)
Pyl (2020) Pyl J, Dendooven E, Van Eekelen I, den Brinker M, Dotremont H, France A, et al. Prevalence and Prevention of Contact Dermatitis Caused by FreeStyle Libre: A Monocentric Experience. Diabetes Care 2020;43(4):918-20. DOI: https://dx.doi.org/10.2337/dc19-1354	Population (adults and paediatric patients)
Rama (2024) Rama C, Rahman N, Gandhi M, Tan NC, Phoon IKY, Seah DEJ, et al. Intermittently scanned continuous glucose monitoring provides no benefit over structured self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes not on prandial insulin, in the context of diabetes self-management education: GLucose monitoring programme SingaporE (GLiMPSE). Diabetes Research & Clinical Practice 2024;211:111678. DOI: https://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2024.111678	Population
Roussel (2021) Roussel R, Riveline JP, Vicaut E, de Pouvourville G, Detournay B, Emery C, et al. Important Drop in Rate of Acute Diabetes Complications in People With Type 1 or Type 2 Diabetes After Initiation of Flash Glucose Monitoring in France: The RELIEF Study. Diabetes Care 2021;44(6):1368-76. DOI: https://dx.doi.org/10.2337/DC20-1690	Study design
Ruedy (2017) Ruedy KJ, Parkin CG, Riddlesworth TD, Graham C. Continuous Glucose Monitoring in Older Adults With Type 1 and Type 2 Diabetes Using Multiple Daily Injections of Insulin: Results From the DIAMOND Trial. Journal of Diabetes Science & Technology 2017;11(6):1138-46. DOI: https://dx.doi.org/10.1177/1932296817704445	Population (not separate data for T2D)
Sampaio (2012) Sampaio CR, Franco DR, Goldberg DJ, Baptista J, Eliaschewitz FG. Glucose control in acute myocardial infarction: a pilot randomized study controlled by continuous glucose monitoring system comparing the use of insulin glargine with standard of care. Diabetes Technology & Therapeutics 2012;14(2):117-24. DOI: https://dx.doi.org/10.1089/dia.2011.0157	Population
Sato (2016) Sato J, Kanazawa A, Ikeda F, Shigihara N, Kawaguchi M, Komiya K, et al. Effect of treatment guidance using a retrospective continuous glucose monitoring system on glycaemic control in outpatients with type 2 diabetes mellitus: A randomized controlled trial. Journal of International Medical Research 2016;44(1):109-21. DOI: https://dx.doi.org/10.1177/0300060515600190	Comparator
Schipfer (2018) Schipfer M, Albrecht C, Ehrmann D, Haak T, Kulzer B, Hermanns N. Makes FLASH the difference between the intervention group and the treatment-as-usual group in an evaluation study of a structured education and treatment programme for flash glucose monitoring devices in people with diabetes on intensive insulin therapy: study protocol for a randomised controlled trial. Trials [Electronic Resource] 2018;19(1):91. DOI: https://dx.doi.org/10.1186/s13063-018-2479-9	Comparator (study protocol)

Scott (2020) Scott EM, Feig DS, Murphy HR, Law GR. Continuous Glucose Monitoring in Pregnancy: Importance of Analyzing Temporal Profiles to Understand Clinical Outcomes. Diabetes Care 2020;43(6):1178-84. DOI: https://dx.doi.org/10.2337/dc19-2527	Population
Seibold (2021) Seibold A. Minimizing Adverse Skin Reactions to Wearable Continuous Glucose Monitoring Sensors in Patients With Diabetes. Journal of Diabetes Science and Technology 2021;15(3):713-4. DOI: https://dx.doi.org/10.1177/1932296820984763	Publication type (adverse events)
Singh (2020) Singh LG, Levitt DL, Satyarengga M, Pinault L, Zhan M, Sorkin JD, et al. Continuous Glucose Monitoring in General Wards for Prevention of Hypoglycemia: Results From the Glucose Telemetry System Pilot Study. Journal of Diabetes Science & Technology 2020;14(4):783-90. DOI: https://dx.doi.org/10.1177/1932296819889640	Intervention
Singh (2020) Singh LG, Satyarengga M, Marcano I, Scott WH, Pinault LF, Feng Z, et al. Reducing Inpatient Hypoglycemia in the General Wards Using Real-time Continuous Glucose Monitoring: The Glucose Telemetry System, a Randomized Clinical Trial. Diabetes Care 2020;43(11):2736-43. DOI: https://dx.doi.org/10.2337/dc20-0840	Intervention
Spanakis (2022) Spanakis EK, Urrutia A, Galindo RJ, Vellanki P, Migdal AL, Davis G, et al. Continuous Glucose Monitoring-Guided Insulin Administration in Hospitalized Patients With Diabetes: A Randomized Clinical Trial. Diabetes Care 2022;45(10):2369-75. DOI: https://dx.doi.org/10.2337/dc22-0716	Population (not separate data for T2D)
Tanenberg (2004) Tanenberg R, Bode B, Lane W, Levetan C, Mestman J, Harmel AP, et al. Use of the continuous glucose monitoring system to guide therapy in patients with insulin-treated diabetes: A randomized controlled trial. Mayo Clinic Proceedings 2004;79(12):1521-6. DOI: https://dx.doi.org/10.4065/79.12.1521	Population (not separate data for T2D)
Tang (2014) Tang TS, Digby EM, Wright AM, Chan JH, Mazanderani AB, Ross SA, et al. Real-time continuous glucose monitoring versus internet-based blood glucose monitoring in adults with type 2 diabetes: a study of treatment satisfaction. Diabetes Research & Clinical Practice 2014;106(3):481-6. DOI: https://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2014.09.050	Comparator
Thabit (2024) Thabit H, Rubio J, Karuppan M, Mubita W, Lim J, Thomas T, et al. Use of real-time continuous glucose monitoring in non-critical care insulin-treated inpatients under non-diabetes speciality teams in hospital: A pilot randomized controlled study. Diabetes, Obesity & Metabolism 2024;26(11):5483-7. DOI: https://dx.doi.org/10.1111/dom.15885	Population
Thielen (2010) Thielen V, Scheen A, Bringer J, Renard E. Attempt to improve glucose control in type 2 diabetic patients by education about real-time glucose monitoring. Diabetes & Metabolism 2010;36(3):240-3. DOI: https://dx.doi.org/10.1016/j.diabet.2010.03.002	Publication type (short report, pilot study)
Thomsen (2024) Thomsen CHN, Norlev JTD, Hangaard S, Jensen MH, Hejlesen O, Cohen SR, et al. The intelligent diabetes telemonitoring using decision support to treat patients on insulin therapy (DiaTRUST) trial: study protocol for a randomized controlled trial. Trials [Electronic Resource] 2024;25(1):744. DOI: https://dx.doi.org/10.1186/s13063-024-08588-7	Intervention (telemonitoring)
Thomsen (2024) Thomsen CHN, Norlev JTD, Hangaard S, Jensen MH, Kristensen SNS, Aradottir TB, et al. Intelligent Diabetes Telemonitoring for Patients on Insulin Therapy: A Randomized Controlled	Intervention (telemonitoring)

Trial Protocol. Studies in Health Technology & Informatics 2024;316:1737-8. DOI: https://dx.doi.org/10.3233/SHTI240762	
Tildesley (2010) Tildesley HD, Mazanderani AB, Ross SA. Effect of Internet therapeutic intervention on A1C levels in patients with type 2 diabetes treated with insulin. Diabetes Care 2010;33(8):1738-40. DOI: https://dx.doi.org/10.2337/dc09-2256	Intervention
Tildesley (2013) Tildesley HD, Wright AM, Chan JH, Mazanderani AB, Ross SA, Tildesley HG, et al. A comparison of internet monitoring with continuous glucose monitoring in insulin-requiring type 2 diabetes mellitus. Canadian Journal of Diabetes 2013;37(5):305-8. DOI: https://dx.doi.org/10.1016/j.jcjd.2013.05.006	Intervention
Tildesley (2015) Tildesley HD, Wright AM, Chan JH, Mazanderani AB, Ross SA, Tildesley HG, et al. A comparison of Internet monitoring with continuous glucose monitoring in insulin-requiring type 2 diabetes mellitus. Diabetes Technology and Therapeutics 2015;17(Supplement 1):S17-S8. DOI: https://dx.doi.org/10.1089/dia.2015.1502	Intervention
Tildesley (2016) Tildesley HD, Wright AM, Chan JHM, Mazanderani AB, Ross SA, Tildesley HG, et al. A Comparison of Internet Monitoring with Continuous Glucose Monitoring in Insulin-Requiring Type 2 Diabetes Mellitus. Canadian Journal of Diabetes 2016;40(1 Supplement 1):24-7. DOI: https://dx.doi.org/10.1016/j.jcjd.2016.04.003	Intervention **Note:** Retracted publication
Voormolen (2012) Voormolen DN, DeVries JH, Franx A, Mol BW, Evers IM. Effectiveness of continuous glucose monitoring during diabetic pregnancy (GlucoMOMS trial); a randomised controlled trial. BMC Pregnancy & Childbirth 2012;12:164. DOI: https://dx.doi.org/10.1186/1471-2393-12-164	Population (not separate data for T2D)
Voormolen (2018) Voormolen DN, DeVries JH, Sanson RME, Heringa MP, de Valk HW, Kok M, et al. Continuous glucose monitoring during diabetic pregnancy (GlucoMOMS): A multicentre randomized controlled trial. Diabetes, Obesity & Metabolism 2018;20(8):1894-902. DOI: https://dx.doi.org/10.1111/dom.13310	Intervention
Wang (2024) Wang Y, Lu J, Wang M, Ni J, Yu J, Wang S, et al. Real-time continuous glucose monitoring-guided glucose management in inpatients with diabetes receiving short-term continuous subcutaneous insulin infusion: a randomized clinical trial. The Lancet Regional Health - Western Pacific 2024;48(no pagination). DOI: https://dx.doi.org/10.1016/j.lanwpc.2024.101067	Population
Wei (2015) Wei NJ, Nathan DM, Wexler DJ. Glycemic control after hospital discharge in insulin-treated type 2 diabetes: a randomized pilot study of daily remote glucose monitoring. Endocrine Practice 2015;21(2):115-21. DOI: https://dx.doi.org/10.4158/EP14134.OR	Intervention
Yoo (2008) Yoo JH, Kim G, Lee HJ, Sim KH, Jin SM, Kim JH. Effect of structured individualized education on continuous glucose monitoring use in poorly controlled patients with type 1 diabetes: A randomized controlled trial. Diabetes Res Clin Pract 2022;184:109209. DOI: 10.1016/j.diabres.2022.109209	Population
Zaharieva (2020) Zaharieva DP, Teng JH, Ong ML, Lee MH, Paldus B, Jackson L, et al. Continuous Glucose Monitoring Versus Self-Monitoring of Blood Glucose to Assess Glycemia in Gestational Diabetes. Diabetes Technology and Therapeutics 2020;22(11):822-7. DOI: https://dx.doi.org/10.1089/dia.2020.0073	Population

Appendix 3: List of included studies

The HTA's included studies are presented below:

Studies
RCTs
Ajjan 2016 Ajjan RA, Abougila K, Bellary S, Collier A, Franke B, Jude EB, et al. Sensor and software use for the glycaemic management of insulin-treated type 1 and type 2 diabetes patients. Diabetes & Vascular Disease Research 2016;13(3):211-9. DOI: https://dx.doi.org/10.1177/1479164115624680
Beck 2017 Beck RW, Riddlesworth TD, Ruedy K, Ahmann A, Haller S, Kruger D, et al. Continuous Glucose Monitoring Versus Usual Care in Patients With Type 2 Diabetes Receiving Multiple Daily Insulin Injections: A Randomized Trial. Annals of Internal Medicine 2017;167(6):365-74. DOI: 10.7326/M16-2855
Bergenstal 2022 Bergenstal RM, Mullen DM, Strock E, Johnson ML, Xi MX. Randomized comparison of self-monitored blood glucose (BGM) versus continuous glucose monitoring (CGM) data to optimize glucose control in type 2 diabetes. J Diabetes Complications 2022;36(3):108106. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2021.108106
Haak 2017 Haak T, Hanaire H, Ajjan R, Hermanns N, Riveline JP, Rayman G. Flash Glucose-Sensing Technology as a Replacement for Blood Glucose Monitoring for the Management of Insulin-Treated Type 2 Diabetes: a Multicenter, Open-Label Randomized Controlled Trial. Diabetes Ther 2017;8(1):55-73. DOI: 10.1007/s13300-016-0223-6
Kim 2024 Kim JY, Jin SM, Sim KH, Kim BY, Cho JH, Moon JS, et al. Continuous glucose monitoring with structured education in adults with type 2 diabetes managed by multiple daily insulin injections: a multicentre randomised controlled trial. Diabetologia 2024;67(7):1223-34. DOI: 10.1007/s00125-024-06152-1
Lever 2024 Lever CS, Williman JA, Boucsein A, Watson A, Sampson RS, Sergel-Stringer OT, et al. Real time continuous glucose monitoring in high-risk people with insulin-requiring type 2 diabetes: A randomised controlled trial. Diabetic Medicine 2024;41(8):e15348. DOI: https://dx.doi.org/10.1111/dme.15348
Lind 2024 Lind N, Christensen MB, Hansen DL, Norgaard K. Comparing Continuous Glucose Monitoring and Blood Glucose Monitoring in Adults With Inadequately Controlled, Insulin-Treated Type 2 Diabetes (Steno2tech Study): A 12-Month, Single-Center, Randomized Controlled Trial. Diabetes Care 2024;47(5):881-9. DOI: 10.2337/dc23-2194
Martens 2021 / Aleppo 2021 Martens T, Beck RW, Bailey R, Ruedy KJ, Calhoun P, Peters AL, et al. Effect of Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes Treated With Basal Insulin: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2021;325(22):2262-72. DOI: 10.1001/jama.2021.7444 Aleppo G, Beck RW, Bailey R, Ruedy KJ, Calhoun P, Peters AL, et al. The Effect of Discontinuing Continuous Glucose Monitoring in Adults With Type 2 Diabetes Treated With Basal Insulin. Diabetes Care 2021;44(12):2729-37. DOI: https://dx.doi.org/10.2337/dc21-1304
Yaron 2019 Yaron M, Roitman E, Aharon-Hananel G, Landau Z, Ganz T, Yanuv I, et al. Effect of Flash Glucose Monitoring Technology on Glycemic Control and Treatment Satisfaction in Patients With Type 2 Diabetes. Diabetes Care 2019;42(7):1178-84. DOI: 10.2337/dc18-0166
Non-RCTs
Karter 2021 Karter AJ, Parker MM, Moffet HH, Gilliam LK, Dlott R. Association of Real-time Continuous Glucose Monitoring With Glycemic Control and Acute Metabolic Events Among Patients With Insulin-Treated Diabetes. JAMA 2021;325(22):2273-84. DOI: https://dx.doi.org/10.1001/jama.2021.6530

Nathanson 2025

Nathanson D, Eeg-Olofsson K, Spelman T, Bulow E, Kyhlstedt M, Levrat-Guillen F, et al. Intermittently scanned continuous glucose monitoring compared with blood glucose monitoring is associated with lower HbA1c and a reduced risk of hospitalisation for diabetes-related complications in adults with type 2 diabetes on insulin therapies. Diabetologia 2025;26:26. DOI: https://dx.doi.org/10.1007/s00125-024-06289-z

Reaven 2023

Reaven PD, Newell M, Rivas S, Zhou X, Norman GJ, Zhou JJ. Initiation of Continuous Glucose Monitoring Is Linked to Improved Glycemic Control and Fewer Clinical Events in Type 1 and Type 2 Diabetes in the Veterans Health Administration. Diabetes Care 2023;46(4):854-63. DOI: https://dx.doi.org/10.2337/dc22-2189

Overview of included studies

Author, year, reference, trial registry number	Study population, setting	Mean age / median age	Duration of T2D (years) mean / median	Baseline HbA1c (%) mean / median	Study duration, run-in period	Intervention	Control	CGM system type	CGM wear time protocol	Calibration protocol	Total CGM wear	Funding
RCTs												
Ajjan, 2016, (74), **NCT01713348**	87 T1D and T2D 45 T2D on MDI (≥2) 9 hospitals in the UK	*Mean:* isCGM: 57.8±8.8 SMBG: 55.5±10.9	*Mean:* isCGM: 13.9±7.9 SMBG: 15.8±7.5	*Mean:* isCGM: 9.2±1.4 SMBG: 9.2±1.3	14 weeks + 2 days (100 days) 15-day run-in period	isCGM + reviewing and explaining the ambulatory glucose profile with HCP	SMBG, mean 3.4 times/ day at baseline (with masked CGM in the final 15 days)	FreeStyle Navigator	NA. Wear with the alarm function turned off	NA	NA, but only those who had 50% CGM data from the 15-day run-in period were included	Abbott Diabetes Care
Beck, 2017, (38) **NCT02282397**	158 T2D receiving MDI 25 endocrine clinics (USA and Canada)	*Mean:* rtCGM: 60±11 SMBG: 60±9	*Median:* rtCGM: 17 (11-23) SMBG: 18 (12-23)	*Mean:* rtCGM: 8.5 ± 0.6 SMBG: 8.5 ± 0.7	24 weeks, 14 days run-in period	rtCGM + basic education on CGM data usage	SMBG at least 4 times/day, blinded CGM for x2 one week	DexCom™ G4 Platinum	Daily wear (168 days)	Calibrate 2x daily and SMBG 4x daily	159.5 of 168 days (mean)	Dexcom, Inc., with one co-author from Dexcom.
Bergenstal, 2022, (24) **NCT01237301**	114 T2D, either: (1) sulfonylurea ± metformin, (2) incretin (DPP4 inhibitor or GLP-1 agonist) ± metformin, or (3) insulin ± metformin. Endocrinology clinic setting	*Mean:* rtCGM: 59.3±8.9 SMBG: 58.8±10	*Mean:* rtCGM: 11.8±6.5[a] SMBG: 12.7±7[a]	*Mean:* rtCGM: 8.19 (1.2) SMBG: 7.85 (0.79)	16 weeks, 2-4 weeks run-in period	rtCGM + basic education on CGM data usage	Structured SMBG 4 times/day and periodic blinded CGM	Dexcom™ Seven plus	Daily wear, continuous	SMBG: 4x daily	NA	Roche Diagnostic Diabetes Care
Haak, 2017, (75) **NCT02082184**	224 T2D on prandial, prandial + basal, or CSII	*Mean:* isCGM 59.0±9.9 SMBG: 59.5±11	*Mean:* isCGM: 17±8 SMBG: 18±8	*Mean:* isCGM: 8.74±0.97 SMBG: 8.88±1.04	24 weeks, 2 weeks run-in period	isCGM; no instruction in interpreting CGM data was given.	SMBG (mean 3.9 times/day at baseline) + glucose diary. Blinded	FreeStyle Libre™ Abbott	14-day continuous wear time	isCGM: scan every 8 hours Both groups:	14 days	Abbott Diabetes Care

	26 diabetes clinics in Germany, France, and the UK						CGM for the last 2 weeks			SMBG daily		
Kim, 2024, (76) **NCT04926623**	159 T2D on MDI 8 tertiary medical centres in South Korea	*Mean:* isCGM 1: 59.51±9.82 isCGM 2: 56.58± 11.86 SMBG: 57.11±9.94	*Mean:* isCGM 1: 18.29± 12.31 isCGM 2: 16.51±9.6 SMBG: 16.46±7.91	*Mean:* isCGM 1: 8.41±1.05 isCGM 2: 8.30±0.92 SMBG: 8.47±1.02	24 weeks, 2 weeks run-in period	I1) isCGM with structured education I2) isCGM with standard education	SMBG, standard education, blinded isCGM for the last 2 weeks	FreeStyle Libre 1	NA	NA	isCGM 1: mean scan 11.34±5.36 /day isCGM 2: mean scan 9.51±6.25 /day SMBG: 2.43±1.20 /day	Daewoong Pharmaceutical Co., Ltd.
Lever, 2024, (77) **ACTRN 12621000889853**	67 T2D, minimum daily insulin use of ≥0.2 units of insulin/kg/day New Zealand	*Median*: rtCGM: 51, range 22-70 SMBG: 56, range 16-65	*Median* rtCGM: 13.0 (9.0, 16.0) SMBG: 13.0 (9.0, 18.0)	*Mean:* rtCGM: 9.2 (8.9, 10.3) SMBG: 9.7 (8.6, 10.2)	12 weeks, 2 weeks run-in period	rtCGM, 3-4 h CGM training session	SMBG, 4-7 x day, standard care, 2 weeks blinded CGM for the last 2 weeks	Dexcom™ G6	Use above 70% NB: five participants were excluded due to ≤70% sensor wear	No calibration SMBG: BGM at least 2 times/day + if symptoms of hypo-/ hyperglycaemia	Median percentage of active sensor time at 96% (90, 98) of total available time	Dexcom, Inc.
Lind, 2024, (40) **NCT04331444**	76 T2D, inadequately controlled, treatment with insulin injections at least once daily (basal or MDI) Outpatient clinic, Copenhagen, Denmark	*Mean:* rtCGM: 61.1 (8.1) SMBG: 61.3 (8.6)	*Mean:* rtCGM: 18.8 (7.1) SMBG: 17.4 (6.5)	*Median* rtCGM: 8.2 (7.8, 9.1) SMBG: 8.4 (7.8, 9.1)	12 months, 10 days blinded CGM run-in period	rtCGM, 3-h education course	SMBG, 3-h education 10-day blinded CGM at baseline and after 6 and 12 months	Dexcom™ G6	NA	No calibration	The mean active sensor time assessed during the last blinded CGM at 12 months follow-up was 96.3% (SMBG group 97.7%, CGM group 95.2%).	Steno Diabetes Center Copenhagen, Dexcom funded the devices

Martens, 2021, (42) **NCT03566693**	175 T2D, poorly controlled, basal insulin treatment 1-phase: CGM 116; SMBG: 59 2-phase: CGM 53; SMBG 53 15 primary care settings in the USA	*Mean:* 1-phase: rtCGM: 56±9 SMBG: 59±9	*Mean:* rtCGM: 14±9 SMBG: 15±10	*Mean:* 1-phase: rt:CGM: 9.1±1.0 SMBG: 9.0±0.9	8 months, up to a 10-day run-in period using Dexcom G6	rtCGM	SMBG + blinded CGM at 3 months and 8 months	Dexcom™ G6	Daily wear (continuously)	SMBG: fasting and postprandial testing 1-3x daily	Median CGM use was 6.2 d (IQR 5.0-6.7) at month 14 (with no available data for 3 participants)	Dexcom, Inc.
Aleppo, 2021, (66) (continuation of Martens et al. 2021) **NCT03566693**		2-phase (all) 58±9		2-phase (all) 9.1±0.9	6 months	rtCGM	SMBG	Dexcom™ G6				Dexcom, Inc.
Yaron, 2019, (41) **NCT02809365**	101 T2D on two or more insulin injections daily (with at least one prandial insulin injection) 2 medical institutions, Israel	*Mean.* isCGM: 67.55 (6.69) SMBG: 65.94 (8.42)	*Mean:* isCGM: 22.1 (7.0) SMBG: 21.53 (8.29)	*Mean:* isCGM: 8.68 (0.87) SMBG: 8.34 (0.74)	10 weeks, 2 weeks run-in period	isCGM + counselling and diabetes management instructions	SMBG + counselling and diabetes management instructions	FreeStyle Libre	CGM: scan at least every 8 h SMBG: at least four times a day.	both groups were asked to assess BG 7 times a day 1 day each week	NA	Abbott Laboratories USA
Non-RCTs												
Karter, 2021, (78) **NR**	5673 T1D; 36,080 T2D on insulin Kaiser Permanente Northern California claim registry, USA	*Mean:* rtCGM: 59.1 (14.5) SMBG: 64.6 (12.1)	*Mean:* rtCGM: 17.1 (11.1) SMBG: 15.8 (8.8)	*Mean:* rtCGM: 8.20 (1.5) SMBG: 8.27 (1.6)	12 months	rtCGM	SMBG	Not specified, probably Dexcom	NA	NA	NA	Dexcom + National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases
Nathanson, 2024, (3) **NR**	85,186 T2D on basal insulin or MDI	*Mean*: isCGM: 63.5±12.7	*Mean*: isCGM: 15.81±9.87	*Mean*: isCGM: 7.82±1.42	24 months	isCGM	SMBG	Not specified, probably	NA	NA	NA	Abbott Diabetes Care, with one author being an

	Sweden	SMBG: 70.11± 11.31	SMBG: 15.72±8.82	SMBG: 7.83±1.23				FreeStyle Libre				Abbott Laboratories Ltd. employee
Reaven, 2023, (79) **NR**	45,618 T2D on basal+bolus, basal, or bolus USA	*Mean*: CGM. 66.7 (9.8) SMBG: 68.3 (9.5)	*Mean*: CGM: NA SMBG: NA	*Mean* CGM: 8.7 (1.7) SMBG: 8.1 (1.6)	12 months	CGM	SMBG	Dexcom (34%) FreeStyle Libre (63%) Medtronic (3%)	NA	NA	NA	Department of Veterans Affairs The work was supported by pilot funding from Dexcom, Inc.

[a] reported as T2D onset age in the publication

CGM: continuous glucose monitoring; isCGM: intermittently scanned continuous glucose monitoring; rtCGM: real-time continuous glucose monitoring; SMBG: self-monitoring of blood glucose; T2D: type 2 diabetes; CSII: continuous subcutaneous insulin infusion (insulin pump therapy); NA: not assessable; HCP: healthcare provider; IQR: interquartile range; MDI: multiple daily injections (of insulin); NCT: the ClinicalTrials.gov identifier; ACTRN: Australian New Zealand Clinical Trials Registry; NR: not registered

Identified ongoing trials that have the potential to be included in future updates

The trial registries were assessed following the search conducted in February 2025 and revisited in October 2025. During the review in October 2025, we found that one study had been published in July 2025, while another is expected to be published soon. An assessment of these studies will need to be conducted to determine their relevance for inclusion.

The following trials may be considered for inclusion in future updates of this report:

Trial number	Title	Status	NOMA's comment
ISRCTN17386990 (2021)	Type 2 diabetes self-management using continuous glucose monitoring	Published (July 2025)	Has the potential to be included in an update of the report
NCT05222815 (2022)	Comparing Fingerstick Blood Glucose Monitoring Versus Continuous Glucose Monitoring in Primary Care	Active, not recruiting	Relevant: is supposed to be published soon. Has the potential to be included in an update of the report.
ACTRN12616000413426 (2016)	An evaluation of the performance and user acceptance of a mobile real-time continuous glucose monitoring system in people with type 1 and type 2 diabetes treated with multiple daily injections of insulin.	Recruiting	May be relevant.
CTRI (2021)	A Study to compare glycemic control achieved by Flash Glucose Monitoring and Self Monitoring of blood Glucose in pregnant women with Diabetes Mellitus	Not yet recruiting	May be relevant (T2D treated with insulin)
NCT05944432 (2023)	Real-Time Glucose Monitoring Using FreeStyle Libre 3 in Adults With Type 2 Diabetes On Basal Insulin Plus SGLT2 Inhibitor and/or GLP-1	Active, not recruiting	Relevant
NCT06296485 (2024)	Pragmatic Clinical Trial of Continuous Glucose Monitoring-based Interventions for Safe Insulin Use in High-Risk Older Adults With Type 2 Diabetes	Recruiting	Probably relevant.
NCT06311019 (2024)	The Effects of Continuous Glucose Monitoring and Connected Insulin Pens on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes Treated With Multiple Daily Insulin Injections	Active, not recruiting.	Relevant. From Denmark,

Appendix 4: Assessment of risk of bias in included studies

Risk of bias in the included RCTs

Risk of bias in RCTs was assessed using the RoB v2 tool for 12 of the 13 outcomes described in Section 2.1.1, in each trial. However, it was not possible to assess the risk of bias for the mortality outcome, as this was only reported in the trial registries of three RCTs (24;74;75). Notably, the RoB v2 tool is not designed to evaluate outcomes registered solely in trial registries.

A summary of the risk of bias across all outcomes in each trial is provided in Table A4-1. We have also included the overall judgement used for the GRADE assessment, where applicable, in Table A4-1. See also the results of the GRADE assessment in Section 2.2.6 and Appendix 6.

Table A4-1. Detailed risk of bias assessment for all outcomes in RCTs

	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
HbA1C						GRADE: downgraded 1
Ajjan 2016	?	?	?	-	-	+
Beck 2017	-	?	-	-	-	?
Bergenstal 2022	-	?	+	-	-	+
Haak 2017	-	?	-	-	-	?
Kim 2024	-	?	-	-	-	?
Lever 2024	?	?	-	-	-	?
Lind 2024	-	?	-	-	-	?
Martens/Aleppo 2021	-	?	-	-	-	?
Yaron 2021	+	?	-	-	-	+
Total hypoglycaemic events						No GRADE
Haak 2017	-	?	-	?	-	?
Martens/Aleppo 2021	-	?	-	?	-	?
Yaron 2021	+	?	-	?	-	+
Severe hypoglycaemic events						GRADE: downgraded 1
Beck 2017	-	?	-	-	-	?
Haak 2017	-	?	-	-	-	?
Lever 2024	?	?	-	-	?	+
Lind 2024	-	?	-	-	-	?
Martens/Aleppo	-	?	-	-	-	?
Yaron 2021	+	?	-	-	?	+
Nocturnal hypoglycaemic events						No GRADE
Beck 2017	-	?	-	?	-	?
Haak 2017	-	?	-	?	?	+
Martens/Aleppo 2021	-	?	-	?	?	+
TIR						GRADE downgraded 1
Ajjan 2016	?	?	?	?	?	+
Beck 2017	-	?	-	?	-	?
Bergenstal 2022	-	?	+	?	?	+
Haak 2017	-	?	-	?	-	?
Kim 2024	-	?	-	?	?	+
Lever 2024	?	?	-	?	-	+
Lind 2024	-	?	-	?	-	?
Marens/Aleppo 2021	-	?	-	?	-	?
TBR						GRADE: downgraded 1
Ajjan 2016	?	?	?	?	-	+
Beck 2017	-	?	-	?	-	?

Bergenstal 2022	-	?	+	?	-	+
Haak 2017	-	?	-	?	-	?
Kim 2024	-	?	-	?	-	?
Lever 2024	?	?	-	?	-	+
Lind 2024	-	?	-	?	-	?
Martens/Aleppo 2021	-	?	-	?	-	?
Yaron 2021	+	?	-	?	?	+
TAR						GRADE: downgraded 1
Ajjan 2016	?	?	?	?	-	+
Beck 2017	-	?	-	?	-	?
Bergenstal 2022	-	?	+	?	?	+
Haak 2017	-	?	-	?	-	?
Kim 2024	-	?	-	?	-	?
Lever 2024	?	?	-	?	-	+
Lind 2024	-	?	-	?	-	?
Martens/Aleppo 2021	-	?	-	?	-	?
Glycaemic variability						No GRADE
Beck 2017	-	?	-	?	-	?
Haak 2017	-	?	-	?	-	?
Kim 2024	-	?	-	?	-	?
Lever 2024	?	?	-	?	-	+
Lind 2024	-	?	-	?	-	?
Martens/Aleppo 2021	-	?	-	?	-	?
Diabetes-related late vascular complications						GRADE: downgraded 1
Bergenstal 2022	-	?	+	-	?	+
Haak 2017	-	?	-	-	?	?
Kim 2024	-	?	-	-	?	?
Lever 2024	?	?	-	-	?	+
Lind 2024	-	?	-	-	?	?
Martens/Aleppo 2021	-	?	-	-	-	?
QoL						GRADE: downgraded 1
Beck 2017 (disease-specific)	-	?	-	?	-	?
Beck 2017 (general)	-	?	-	?	-	?
Haak 2017 (disease-specific)	-	?	-	?	-	?
Lind 2024 (general, SF-36)	-	?	-	?	-	?
Lind 2024 (general, WHO 5)	-	?	-	?	-	?
Adverse events associated with CGM						No GRADE
Ajjan 2016	?	-	?	?	-	+
Beck 2017	-	-	-	?	-	?
Kim 2024	-	-	-	?	?	?
Lever 2024	?	-	-	?	?	+
Lind 2024	-	-	-	?	?	?
Mental health outcomes associated with CGM						No GRADE
Beck 2017	-	?	-	?	-	?
Haak 2017	-	?	-	?	?	+

D1: bias arising from the randomisation process; D2: bias due to deviations from intended interventions; D3: bias due to missing outcome data; D4: bias in the measurement of the outcome; D5: bias in the selection of the reported result; -: low risk of bias; ?: some concerns; +: high risk of bias

Domain 1 (D1): bias arising from the randomisation process

D1 assessed bias arising from the randomisation process. If the randomisation process was adequately described and allocation concealment was ensured, this domain was rated as having a low risk of bias. Six RCTs were assessed as having a low risk of bias in D1 (24;38;40;42;66;75;76), two RCTs were deemed to have some concerns (74;77), and one RCT was judged to have a high risk of bias (41). The reasons for these judgements varied between trials. In Ajjan 2016 (74), a computer-

generated randomisation sequence was used; however, information regarding allocation concealment was missing. In Lever 2024 (77), despite the randomisation process and allocation being well-executed, discrepancies remained in group composition after randomisation. These weaknesses contributed to both studies being rated as having some concerns. In Yaron 2021 (41), information on the randomisation process and allocation concealment was absent, resulting in a high risk of bias in D1.

Domian 2 (D2): bias due to deviations from intended interventions

D2 addresses bias due to deviations from intended interventions. Health-related behaviours are more likely to vary between intervention groups if participants are aware of the intervention they have been assigned (62).

For the HbA1c outcome, all RCTs were assessed as having some concerns. This was primarily due to the lack of blinding of participants and researchers. Additionally, behavioural changes, such as insulin adjustments based on information from the CGM device, could have influenced HbA1c outcomes.

The outcomes of total, severe, and nocturnal hypoglycaemic events were judged to have some concerns in D2 for RCTs that included one or more of these outcomes (38;40-42;66;75;77). This judgement was attributed to lack of blinding and performance bias, stemming from differential management. Specifically, CGM devices display continuous glucose levels and, in some instances, provide alarms, which may prompt users to take actions to prevent low glycaemic levels, thereby influencing event rates.

For the objectively measured sensor-based outcomes TIR, TAR, and TBR recorded by CGM, derivations are unlikely to introduce bias into the measurement. However, behavioural differences, as described for glycaemic events, could bias the true values of these metrics, as users may act differently when continuously viewing readings or being alerted by alarms. These considerations resulted in some concerns in D2 for these outcomes across all (24;38;40-42;66;74-77) RCTs that included one or more of these outcomes.

The GV outcome, which measures fluctuations in blood glucose levels and encompasses TIR, TBR, and TAR, was similarly judged to have some concerns in D2 across all RCTs that included this outcome (38;40;42;66;75-77), based on the same considerations as described for TIR, TBR, and TAR.

The QoL outcomes, both general and disease-specific, regardless of the questionnaire used to assess them, were rated as having some concerns in D2 across RCTs that included one or more of these outcomes (38;40;75). This judgement was attributed to the lack of blinding, as knowledge of intervention assignment almost certainly influences responses for subjectively rated outcomes. The same judgement was applied to subjectively measured mental health outcomes associated with the CGM device in D2 across all RCTs that included this outcome.

We rated the adverse events associated with the CGM device as having a low risk of bias in D2 (38;42;66;74;76;77). This rating was given despite the lack of blinding, primarily because events such as skin reactions are directly caused by the device or the adhesive used to attach it to the body.

We rated the diabetes-related late vascular complications outcome as having some concerns in D2 for all RCTs that assessed this outcome (24;40;42;66;75-77). This judgement was attributed to the lack of blinding and performance bias resulting from differential management. Specifically, long-term management adjustments influenced by CGM readings could potentially affect the risk of diabetes-related late vascular complications; however, this impact is likely to be minimal during shorter trial periods.

Domain 3 (D3): bias due to missing outcome data

In D3, bias due to missing outcome data is evaluated. For an intention-to-treat (ITT) analysis, all randomised participants constitute the appropriate study population (62). RCTs that do not use ITT analysis—meaning they exclude some participants from the analysis—are assessed as having at least some concerns for D3. Seven of the included RCTs (38;40-42;66;75-77) used an appropriate ITT

analysis to evaluate the effectiveness of CGM versus SMBG and were therefore assessed as having a low risk of bias in D3.

In Ajjan 2016 (74), ITT analysis was mentioned; however, not all participants were included in the analysis. The ITT approach was undermined by adherence-based exclusions, leading to an assessment of some concerns. In Bergenstal 2022 (24), the statistical analysis was poorly described, but according to the trial registry, the study employed a per-protocol analysis. Participants who discontinued the study, including those who experienced side effects, were excluded from the analysis. This missingness was plausibly related to the study outcomes, resulting in a high risk of bias for D3.

Domain 4 (D4): bias in the measurement of the outcome

One goal of D4 is to identify performance measurement techniques that are unsuitable for assessing intended outcomes (62). Measurement errors can bias intervention effect estimates (62).

For HbA1c, there is only one objective method for measuring this outcome. HbA1c is typically assessed using standardised laboratory methods that are blinded to CGM or SMBG allocations in most studies. Because the outcome is not influenced by participants or researchers, it was rated as having a low risk of bias in all RCTs.

The outcomes of TIR, TBR, TAR, and GV were all judged to have some concerns in D4 for all RCTs including these outcomes. Although being an objective measure, TIR, TBR, TAR, and GV metrics can only be measured continuously using CGMs, whereas SMBG provides sparse measurements that may underestimate these outcomes. Consequently, the data provided by CGM devices can lead to behavioural changes that affect the outcomes, inherently biasing the outcome measurement in favour of the CGM group.

The nocturnal hypoglycaemic events outcome was judged as having some concerns in D4 because the detection of nocturnal hypoglycaemia is likely to be more frequent in the CGM group as the CGM group uses the device continuously, while the SMBG group measures only intermittently. This introduces differential measurement bias. The severe hypoglycaemia events outcome, however, was judged as having a low risk of bias in D4 because severe hypoglycaemia is typically clinically apparent and defined as requiring third-party assistance. For the total hypoglycaemic event outcome, which includes both nocturnal and severe hypoglycaemic events, it was also judged as having some concerns in D4 across the RCTs that assessed this outcome.

QoL was judged as having some concerns in D4 across RCTs that assessed these outcomes. This outcome is measured subjectively, and participants cannot be blinded to CGM, which may have influenced their responses. The use of validated questionnaires helps to mitigate this risk to some extent. A similar judgement of some concerns in D4 was also applied to the mental health outcome associated with the CGM device in all RCTs that assessed this outcome.

The outcome of adverse events associated with the CGM device was judged as having some concerns. This judgement was made because physical events are often easy to verify, whereas mild or subjective events may be underreported in the SMBG group compared to the CGM group, potentially resulting in slight differential bias.

The outcome of diabetes-related late vascular complications was judged as having a low risk of bias in D4. This judgement was made because these outcomes are objectively measured and unlikely to be influenced by the intervention. They are typically assessed through standard clinical procedures (e.g., lab tests, imaging) that are independent of CGM or SMBG assignment. While blinding of outcome assessors is ideal, it is not critical, as objective endpoints are less susceptible to bias.

Domain 5 (D5): bias in the selection of the reported result

D5 addresses bias arising from the selective reporting of results based on their direction, magnitude, or statistical significance (62). For an outcome to be judged as having a low risk of bias in D5, its definition and measurement should be described in a prespecified and publicly available protocol or

study register. Across the various RCTs, most outcomes were prespecified in a protocol or study register and were therefore rated as having a low risk of bias.

However, outcomes that were not prespecified in a protocol or study register were rated as having some concerns. While these outcomes could have been rated as having a high risk of bias, we opted for a slightly more lenient judgement. An exception was found in one RCT (42;66), where the outcome of QoL was prespecified in the trial registry but not included in the published articles. This specific outcome was judged as having a high risk of bias in D5.

Overall assessment of the risk of bias of outcomes in each RCT

The overall risk-of-bias judgement for each outcome was based on the following criteria (62):

- **Low risk of bias**: The study is assessed as having a low risk of bias across all domains for the given result.
- **Some concerns**: The study raises some concerns in at least one domain for the given result, but it is not considered to be at high risk of bias in any domain.
- **High risk of bias**: The study is assessed as having a high risk of bias in at least one domain for the given result, or it raises some concerns in multiple domains in a way that significantly reduces confidence in the result.

Because an outcome judged as having some concerns in certain domains can result in an overall judgement of some concerns, while multiple domains with the judgement of some concerns can lead to an overall judgement of high risk of bias, we interpreted 1–2 instances of "some concerns" as an overall judgement of "some concerns," whereas 3 or more instances were judged as an overall high risk of bias.

The overall risk of bias across outcomes and trials are described in Section 2.2.3 and displayed in Table A4-1 above.

Risk of bias in the included non-RCTs

The risk of bias in the non-RCTs was assessed for each outcome in each study using the ROBINS-I tool, as detailed in Table A4-2. The judgments are based on extensive assessments that are described in more detail below.

Table A4-2. Risk of bias assessment using the ROBINS-I tool

	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	Overall
Karter 2021								
HbA1c	?	?	?	?	?	-	?	+
Severe hypo events	?	?	?	?	?	-	?	+
Nathanson 2025								
HbA1c	?	?	?	?	?	-	?	+
Severe hypo events	?	-	-	?	-	?	?	?
Diabetes-related late vascular complications	?	-	-	?	-	-	?	?
Reaven 2023								
HbA1c	?	?	?	-	-	-	?	?
Severe hypo events	?	?	?	?	?	?	?	+

D1: bias due to confounding; D2: bias in the selection of participants into the study; D3: bias in classification of interventions; D4: bias due to deviations from intended interventions; D5: bias due to missing data; D6: bias in measurement outcomes; D7: bias in the selection of the reported results; -: low risk of bias; ?: moderate risk of bias; +: serious risk of bias

Domain 1 (D1): bias due to confounding

All non-RCTs (3;78;79) were judged to have a moderate risk of bias due to confounding across all outcomes (D1 in Table A4-3). The rationale for this judgment is detailed below for each study.

Karter (78) used propensity score weighting and adjusted for baseline covariates, but residual confounding remained possible due to unmeasured factors such as patient motivation and

socioeconomic status. Differences in race/ethnicity and neighbourhood deprivation index suggested potential unmeasured confounders that could have biased the results. Confounding was addressed using overlap weighting in the design phase and statistical adjustments in the analysis. Race/ethnicity and preferred spoken language were considered confounders due to historically lower technology uptake, poorer adherence, and worse diabetes outcomes in minority groups and non-English speakers. This judgement applied to both HbA1c and severe hypoglycaemic events, as shown in Table A4-3.

In Nathanson (3), limitations included potential unmeasured confounders, such as device training and insulin use duration, which were not recorded. While propensity-score inverse probability of treatment weighting (PS-IPTW) achieved good balance for most baseline variables, small imbalances in age, diastolic blood pressure, and estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) remained, potentially impacting HbA1c and varying between groups. For severe hypoglycaemic events, the PS-IPTW approach achieved similar balance as for HbA1c, but unmeasured factors such as education, hypoglycaemia awareness, and socioeconomic status could still influence isCGM uptake and hypoglycaemia risk. For diabetes-related late vascular complications, PS-IPTW achieved good balance on measured covariates, though unmeasured confounding (e.g., smoking intensity, socioeconomic status, secondary prevention care, cardioprotective medication adherence, and diabetes education) remained plausible, as these factors may affect vascular outcomes and correlate with isCGM use.

In Reaven (79), key unmeasured confounders were plausible in the context of care-seeking and device adoption. However, the extensive design and analytical controls support a judgement of moderate rather than serious risk of bias. The authors modelled CGM initiation using over 40 covariates, applied propensity-score overlap weighting (demonstrating excellent model discrimination with post-weighting standardised mean differences [SMDs] ≈<0.1), and utilised negative-control outcomes, providing robust—though not definitive—control of confounding. This judgement applied to both HbA1c and severe hypoglycaemic events, as shown in Table A4-3.

Domain 2 (D2): bias in the selection of participants into the study

Bias in the selection of participants into the study (D2) was assessed for each outcome in each study. The judgements (as shown in Table A4-3) and their rationale are summarized below.

In Karter (78), misclassification was possible if patients did not consistently use their assigned device, leading to a judgement of moderate risk of bias for both outcomes.

In Nathanson (3), participant selection was based on prescription/electronic health records (EHR), though actual adherence or use could differ. isCGM use and SMBG status were determined from the Swedish National Diabetes Register (NDR) and pharmacy dispensing data, with incident isCGM defined by the first recorded use and prior CGM excluded. While the risk of misclassification was limited and unlikely to be differential for HbA1c, it still warranted a judgement of moderate risk of bias. For severe hypoglycaemic events and diabetes-related late vascular complications, the risk of bias was judged as low, despite the potential for adherence or use to vary from prescription records.

In Reaven (79), both outcomes were judged as moderate risk of bias. Administrative classification is generally reliable, but non-differential misclassification was possible. Misclassification could occur if CGM was obtained outside the Veteran Health Administration (VHA) or if prescriptions did not reflect actual use at baseline. Differences in device brands may have influenced outcomes, but exposure was defined as “initiation of any CGM” based on CGM sensor prescriptions versus no CGM. While administrative definitions are reliable, they allow for some misclassification of actual use.

Domain 3 (D3): bias in classification of interventions

Bias in classification of interventions (D3) was assessed for each outcome in each study, with judgements summarized in Table A4-3 and detailed below.

In Karter (78), both outcomes were judged to have moderate risk of bias due to notable baseline differences between initiators and non-initiators in the T2D group before weighting, including age,

diabetes duration, race/ethnicity, preferred language, neighbourhood deprivation index, Charlson Comorbidity Index score, hypoglycaemia risk, insulin type, delivery method, and non-insulin medication use. Exclusions (e.g., incomplete EHR data) could lead to selection bias. Remaining imbalances (|d|≥0.1) were included as covariates in the difference-in-differences models.

In Nathanson (3), the HbA1c outcome was judged as having moderate risk of bias. Participants were selected from a defined population, requiring EHR and lab/CGM availability. Exclusions for missing data may bias the sample toward more adherent or tech-savvy patients. Diabetes type, recorded at the person level in NDR, was reliably classified, minimising confounding by errors in diabetes type. Cohort inclusion required adults with T2D initiating isCGM after June 1, 2017, excluding prior CGM users. Controls were SMBG users matched via weighting. However, HbA1c analysis required lab values in specific windows, and only a subset of incident isCGM users had complete pre- and post-index HbA1c, introducing potential bias related to care engagement. Severe hypoglycaemic events and diabetes-related late vascular complications were judged as low risk of bias, as registry-based cohorts ensured broad inclusion and outcome capture did not depend on post-baseline clinic attendance or lab availability.

In Reaven (79), both outcomes were judged as having moderate risk of bias. For HbA1c, restriction to insulin users not on pumps improved exchangeability but narrowed the target population. Non-users were randomly downsampled to 10% to aid balance, introducing selection concerns despite being prespecified for comparability. Severe hypoglycaemic events required ≥2 years pre-index VHA activity, ≥1 primary/endocrine visit before index, and post-index VHA interaction, ensuring engaged VHA patients but limiting representativeness. Patients with unstable diabetes may have been more likely to initiate CGM, though propensity weighting mitigated this.

Domain 4 (D4): bias due to deviations from intended interventions

Bias due to deviations from intended interventions (D4) was assessed for each outcome in each study, with judgements summarized in Table A4-3 and detailed below.

In Karter (78), adherence to devices may have varied, and deviations may have correlated with patient characteristics, leading to a judgement of moderate risk of bias for both outcomes.

In Nathanson (3), the outcome of HbA1c was rated as having a moderate risk of bias. Adherence to isCGM varied in real-world use, and co-interventions such as education intensity, clinic follow-up, and treatment titration were uncontrolled and may have influenced outcomes. These deviations, plausibly related to both exposure and HbA1c, increased the risk of bias. For severe hypoglycaemic events, the risk of bias was also judged as moderate. Post-initiation co-interventions (e.g., education changes) may have reduced hypoglycaemia as part of the real-world “package” of isCGM, but differential co-interventions could have biased effects upward. Similarly, the diabetes-related late vascular complications outcome was judged to have a moderate risk of bias. isCGM initiation might have triggered increased healthcare contact or therapy adjustments (e.g., antihypertensives, statins), which could influence diabetes-related late vascular complications. While these co-interventions are part of the pathway for “as-used” effects, differential intensification unrelated to glucose control may have exaggerated the effects.

In Reaven (79), the outcome of HbA1c was rated as having a low risk of bias. The study targeted the “effect of assignment at baseline,” with no evidence of analytic bias from post-baseline adjustments affecting the primary estimate. Similarly, the outcome of severe hypoglycaemic events was rated as low risk of bias, as analyses targeted the effect of assignment/initiation without conditioning on post-index care patterns.

Domain 5 (D5): bias due to missing data

Bias due to missing data (D5) was assessed for each outcome in each study, with judgements summarized in Table A4-3 and detailed below.

In Karter (78), both outcomes were rated as having moderate risk of bias. The authors did not consistently explain how missing CGM data were handled. Missing data were rare, accounting for only

0.4% of approximately 4.3 million data points. Median values were imputed for continuous variables, and missing categorical variables were flagged in propensity score models. However, imputation was not applied to difference-in-differences models or the statistics presented in Tables 1 and 2 of the study.

In Nathanson (3), HbA1c was rated as having moderate risk of bias. Missingness was acknowledged but not fully addressed, with missing values arising from unrecorded or unperformed assessments. HbA1c is typically recorded annually in NDR, but the analysis included only participants with measurements within prespecified windows (3–14 months pre-index; closest values to 6-, 12-, and 24-months post-index). This “available cases” approach risks bias if measurement frequency differs by exposure or outcome, such as more frequent assessments for engaged isCGM users. No multiple imputation for HbA1c trajectories was reported. Severe hypoglycaemic events were rated as low risk of bias, as data were captured from the Swedish National Patient Register (NPR) with >90% national coverage for inpatient events. However, events managed in outpatient or emergency departments without admission were not captured. The outcome of diabetes-related late vascular complications was also rated as low risk of bias, as hospitalisations for vascular events were captured via the Swedish NPR, with minimal risk of missingness for inpatient events.

In Reaven (79), HbA1c was rated as having low risk of bias due to multiple imputation using chained equations with five datasets, and HbA1c availability was sufficient for primary analyses. Severe hypoglycaemic events were rated as moderate risk of bias. Events were captured from emergency room/inpatient ICD-9/10 codes, with all VHA encounters recorded. However, patients seeking care outside VHA could have unobserved events, introducing a slight risk of under-ascertainment.

Domain 6 (D6): bias in measurement outcomes

Bias in measurement outcomes (D6) was assessed for each outcome in each study, with judgements summarised in Table A4-3 and detailed below.

In Karter (78), both outcomes in D6 were rated as having low risk of bias. Clinical outcomes (HbA1c, severe hypoglycaemic episodes) were derived from lab/EHR data, which is considered reliable.

In Nathanson (3), HbA1c was rated as having low risk of bias, as it is a lab-based measure recorded annually in the NDR for individuals with diabetes. Severe hypoglycaemic events were rated as having moderate risk of bias due to reliance on hospital admission data from the Swedish NPR, which may involve reporting errors. Diabetes-related late vascular complications were rated as having low risk of bias, as outcomes were ICD-10-coded primary diagnoses (e.g., stroke, MI, heart failure). While misclassification is possible, it appears non-differential by device use, with results showing both increased and reduced RRs.

In Reaven (79), HbA1c was judged as having low risk of bias, as it is an objective lab measure, unlikely to be influenced by exposure status. Severe hypoglycaemic events were rated as having moderate risk of bias due to potential misclassification in claims-based data. Severe hypoglycaemia was defined via ICD-9/10 codes for emergency room/inpatient admissions, with sensitivity analyses including glucose <54 mg/dL. Coding errors and differential capture remain plausible.

Domain 7 (D7): bias in the selection of the reported results

Bias in the selection of reported results (D7) was assessed for each outcome in each study and rated as having a moderate risk of bias across studies. None of the included non-RCTs had a published protocol or were registered in a study registry. A summary of judgments is provided in Table A4-3, with details below.

In Karter, there was no strong evidence of outcome suppression, but reporting may favour positive findings.

In Nathanson, no preregistered protocol was cited. While a wide set of outcomes was reported, selective reporting of time windows or subgroups cannot be excluded for HbA1c. For other outcomes, multiple cardiovascular and complication endpoints, including non-significant and adverse findings,

such as angina, were reported. This mitigates but does not eliminate concerns about selective reporting.

In Reaven, there was no explicit prospective registration, and no multiplicity adjustments were made despite multiple outcomes, analyses, and subgroup explorations. Although the protocol/code was available "upon request," no clear public pre-specified analysis plan was provided.

The overall risk of bias of outcomes in non-RCTs

The overall risk-of-bias judgment for each outcome was based on the criteria described in Table A4-3, where all domains are considered. An outcome with a moderate risk of bias in certain domains may result in an overall judgment of moderate risk of bias. However, multiple domains with moderate risk of bias can lead to an overall judgment of serious risk of bias.

We applied the following interpretation: when 1 to 4 domains are rated as having "moderate risk of bias," the overall judgment is considered "moderate risk of bias." Conversely, if 5 to 7 domains are rated as having "moderate risk of bias," the overall judgment is considered "serious risk of bias."

Table A4-3. Judgement description from the ROBINS-I Tool

Judgement	Interpretation	How reached
Low risk of bias except for concerns about uncontrolled confounding	There is the possibility of uncontrolled confounding that has not been controlled for (given the observational nature of the study), but otherwise little or no concern about bias in the result	*Low risk of bias except for concerns about uncontrolled confounding* in Domain 1 and *Low risk of bias* in all other domains
Moderate risk of bias	There is some concern about bias in the result, although it is not clear that there is an important risk of bias	At least one domain is at *Moderate risk of bias*, but no domains are at *Serious risk of bias* or *Critical risk of bias*
Serious risk of bias	The study has some important problems: characteristics of the study give rise to a serious risk of bias in the result	At least one domain is at *Serious risk of bias*, but no domains are at *Critical risk of bias* OR Several domains are at *Moderate*, leading to an additive judgement of *Serious risk of bias*
Critical risk of bias	The study is very problematic: characteristics of the study give rise to a critical of bias in the result, such that the result should generally be excluded from evidence syntheses.	At least one domain is at *Critical risk of bias* OR Several domains are at *Serious risk of bias*, leading to an additive judgement of *Critical risk of bias*

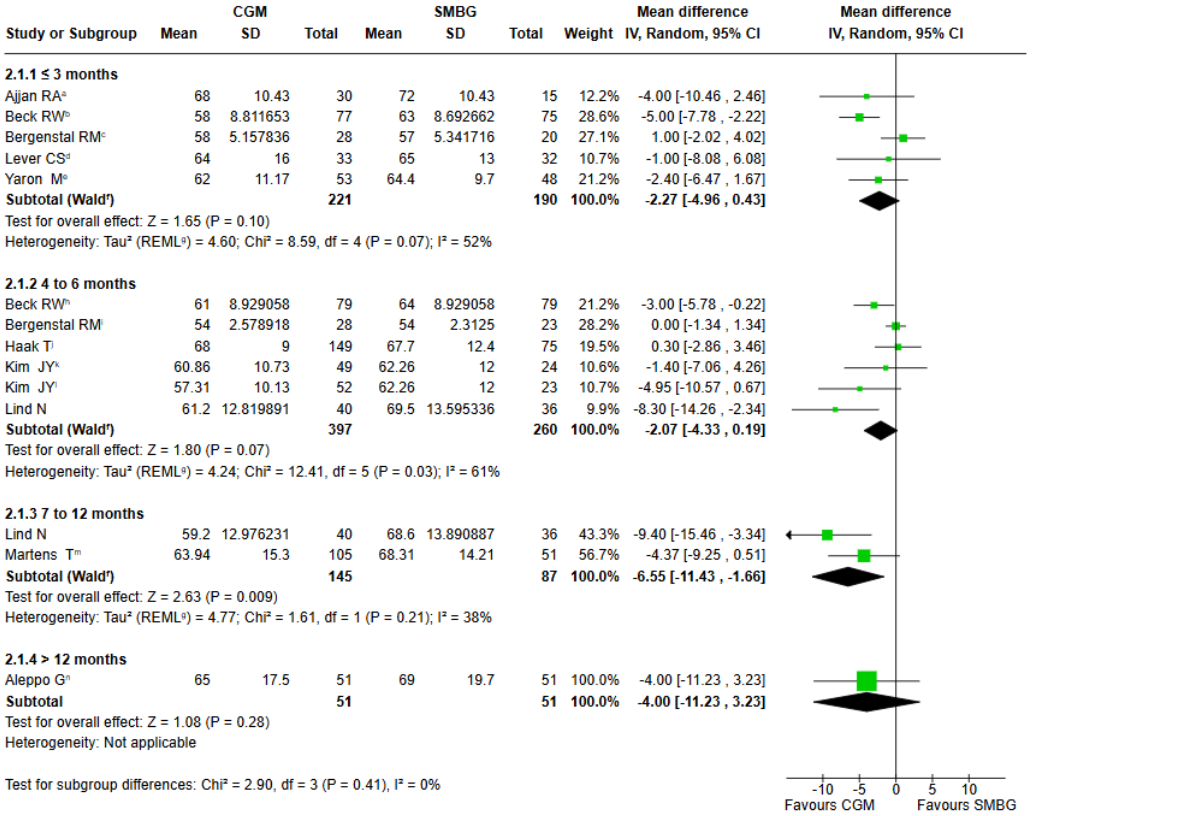
Although none of the studies were judged to have a serious risk of bias in any individual domain, the overall judgment, based on the interpretation criteria mentioned above, indicated a serious risk of bias for HbA1c and severe hypoglycaemic events in the study by Karter (78), HbA1c in the study by Nathanson (3), and severe hypoglycaemic events in the study by Reaven (79). An overall moderate risk of bias was judged for severe hypoglycaemic events and diabetes-related late vascular complications in the study by Nathanson (3), as well as for HbA1c in the study by Reaven (79).

Appendix 5: Meta-analyses – additional information

Additional analyses of HbA1c assessed in RCTs

This section presents additional analyses of HbA1c in RCTs.

To explore the impact of CGM versus control on HbA1c values, the RCTs were analysed based on follow-up duration, allowing for a more detailed understanding of how the intervention's effectiveness varies over time, see Figure A5 1.



Footnotes

[a]SIGN study, the pooled standard deviation was derived from the standard error of the adjusted mean difference reported in the ANCOVA analysis; 3 months 10 days (100 days).
[b]DIAMOND study, % converted to mmol/mol using the HbA1cNet calculator https://www.hba1cnet.com/hba1c-calculator/; 3 months
[c]REACT3 study, data extracted with WebPlotDigitizer-4.8; percentage converted to mmol/mol using the HbA1c net calculator https://www.hba1cnet.com/hba1c-calculator/ ; 2 months
[d]2GO-CGM study; 3 months
[e]Post-intervention SD was estimated using baseline SD, SD of change, and assumed high correlation (r=0.9) for data consistency; 2 months.
[f]CI calculated by Wald-type method.
[g]Tau² calculated by Restricted Maximum-Likelihood method.
[h]DIAMOND study, % converted to mmol/mol using the HbA1c net calculator https://www.hba1cnet.com/hba1c-calculator/; 6 months.
[i]REACT3 study, data extracted with WebPlotDigitizer-4.8; % converted to mmol/mol using the HbA1c net calculator https://www.hba1cnet.com/hba1c-calculator/ ; 4 months
[j]REPLACE study; 6 months
[k]FreEdoM-2 study, isCGM with conventional education vs SMBG with conventional education; 6 months
[l]FreEdoM-2 study, isCGM with structured education vs SMBG with conventional education; 6 months
[m]MOBILE Study, % converted to mmol/mol with https://www.hba1cnet.com/hba1c-calculator/. SD calculated by multiplying NGSP SD by the conversion formula slope (10.93); 8 months.
[n]MOBILE study, continue CGM vs SMBG; 14 months

Figure A5 1: HbA1c assessed at various time points

≤ 3 months

Five RCTs reported data for the time point of ≤ 3 months. The mean difference between the intervention and control groups was not statistically significant (MD -2.27, 95% CI -4.96 to 0.43, I^2 = 52%, 411 participants; see Figure A5 1.

With an I^2 = 52%, this meta-analysis falls on the borderline between moderate and substantial heterogeneity. Therefore, we conducted a sensitivity analysis to test the robustness of the results and to explore potential sources of variation.

Sensitivity analysis

The removal of Bergenstal 2022 from the analysis led to a reduction in heterogeneity and a statistically

significant result (MD -3.88, 95% CI -5.95 to -1.81, I² = 0%, 363 participants, 4 studies, p = 0.0002; see Figure A5 2).

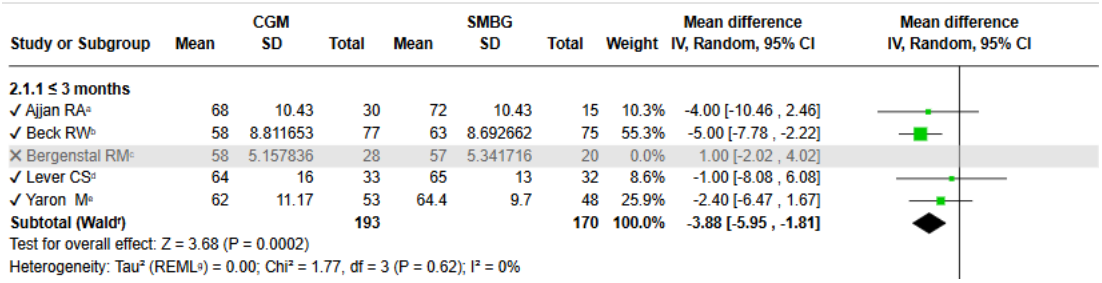


Figure A5 2: Sensitivity analysis of HbA1c ≤ 3 months

4 to 6 months

A total of five RCTs, including one with two arms (Kim), provided data for the time point of 4 to 6 months. One RCT reported 4 months data (Bergenstal), while the others (Beck, Haak, Kim, Lind) provided data for 6 months. The mean difference between CGM and control was non-significant (MD -2.07, 95% CI -4.33 to 0.19, I² = 61%, 657 participants, p = 0.07; see Figure A5 1).

An I² = 61% indicates moderate to substantial heterogeneity, which was further explored through a sensitivity analysis.

Sensitivity analysis

The removal of Bergenstal 2022 from the analysis, led to a reduction in heterogeneity and a statistically significant result (MD, -2.89, 95% CI -5.56 to -0.22, I² = 48%, 606 participants, 4 studies, p = 0.03), see Figure A5 3.

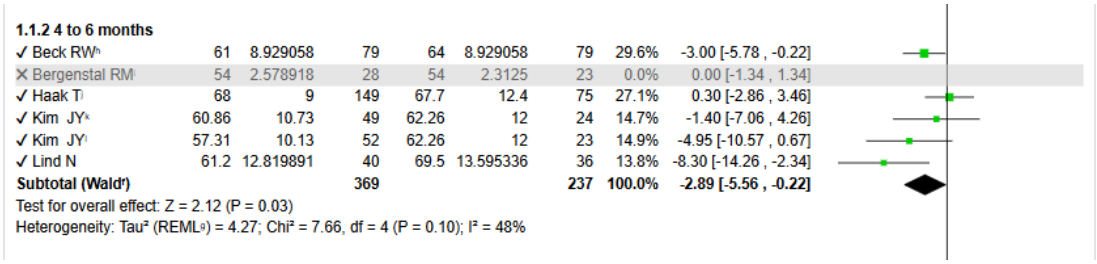


Figure A5 3. Sensitivity analysis of HbA1c at 6 months (a)

When removing Lind, heterogeneity was reduced to I² = 39%; however, the results were no longer statistically significant (MD -1.15 95% CI -2.90 to 0.60, p = 0.20), see Figure A5 4.

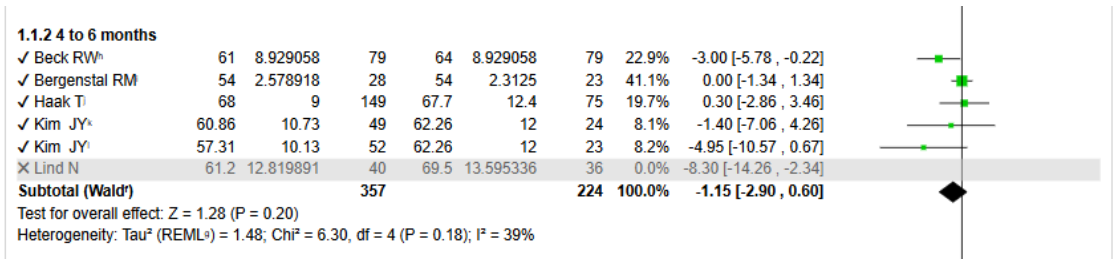


Figure A5 4. Sensitivity analysis of HbA1c at 6 months (b)

8 to 12 months

Two RCTs reported data for the time point of 8 to 12 months: one at 8 months (Martens 2021) and the other at 12 months (Lind 2024). The pooled effect estimate showed statistically significant results (MD -6.55, 95% CI -11.43 to -1.66, 232 participants, I² = 38%, p = 0.009; see Figure A5 1).

>14 months
One small follow-up RCT (Aleppo) reported results for phase 2 of the study at 14 months. Results were not statistically significant (MD -4.00, 95%CI -11.23 to 3.23, 102 participants, p = 0.28, see Figure A5 1).

Comments to the study by Bergenstal and colleagues regarding reasons for heterogeneity

The study by Bergenstal (2022) has several particularities that could explain heterogeneity in HbA1c outcomes when compared in a meta-analysis:

- **Structured SMBG Protocol**: The study utilised a highly structured SMBG protocol, requiring participants to perform SMBG four times daily, download data, and receive detailed 7-point glucose profiles (360 View) for guiding treatment adjustments. The authors state that "structured, consistent use of glucose data regardless of device (structured SMBG or CGM) leads to improvements in A1c control."
- **Use of older CGM systems**: The authors acknowledged as a limitation that the study utilised older CGM systems (e.g., blinded DexCom SevenPlus CGM), noting that current CGM devices have "improved significantly; measurement is more accurate and many no longer need SMBG calibration." The use of more modern, accurate CGM devices might demonstrate different or potentially greater HbA1c reductions due to more precise data guiding therapy adjustments, contributing to heterogeneity.
- **Minimal CGM training**: Subjects in the CGM group received only "basic education on CGM data usage" for making self-care adjustments, which the authors suggest might have "potentially limit[ed] the realized benefits of CGM guided therapy."
- **Specific patient population and therapy stratification (including insulin type)**: The study included adults with uncontrolled T2D (A1c ≥7.0%). The type of insulin the participants were on (e.g., basal, bolus, pre-mixed) was not specified beyond "insulin ± metformin." As different insulin regimens have varying impacts on overall glycaemic control and glucose variability, which directly influence HbA1c, the meta-analysis could show different A1c changes compared to this study's more broadly defined "insulin group," contributing to heterogeneity.

Additional analyses of nocturnal hypoglycaemic events assessed in RCTs

This section presents additional analyses of nocturnal hypoglycaemic events in RCTs.

To explore the impact of CGM versus control on nocturnal hypoglycaemia events, the RCTs were analysed based on follow-up duration, allowing for a more detailed understanding of how the intervention's effectiveness varies over time.

Nocturnal hypoglycaemic events (3.9 mmol/L) at different time points

The meta-analysis reports the effect of CGM versus SMBG on nocturnal hypoglycaemia (as percentage time) at three different follow-up periods: 3 months, 6 and 8 months, and 14 months, across two thresholds: 3.9 mmol/L (see Figure A5 5) and 3.1 mmol/L Figure A5 9).

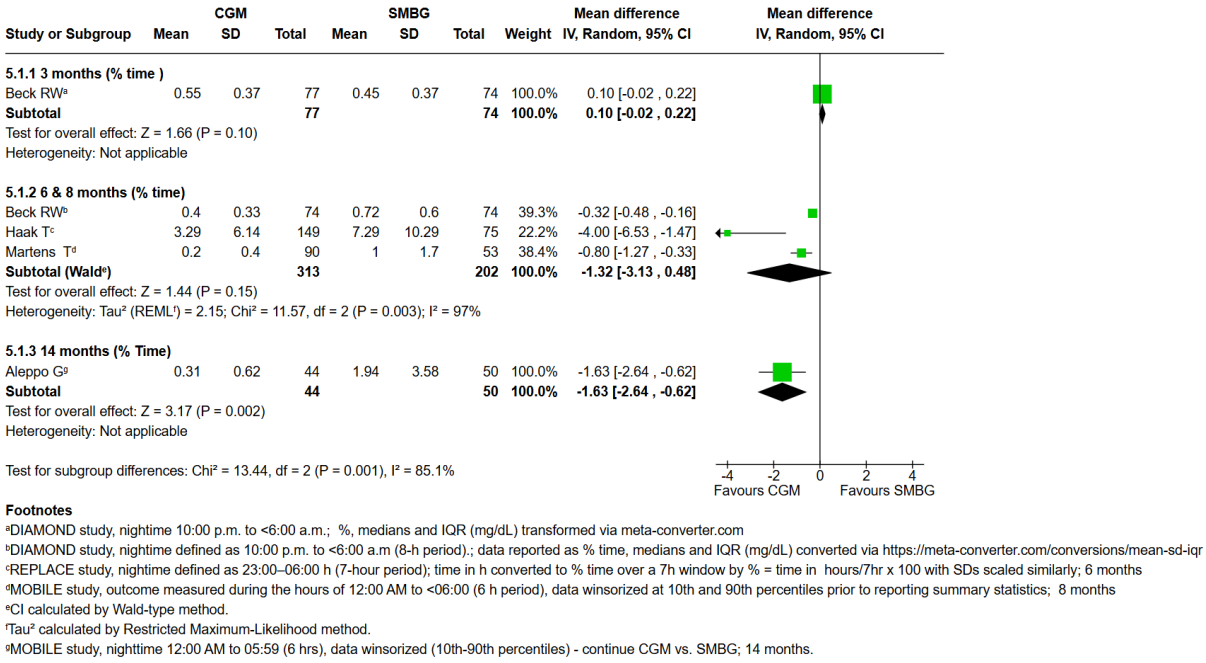
The results of the analysis for 3.9 mmol/L (70 mg/dL) were as follows:

3 months – 8-hour period:
Based on the RCT by Beck (38), there was no statistically significant difference between CGM and SMBG (MD 0.0, 95% CI: -0.00 to 0.1, 151 participants, p = 0.14; see Figure A5 5)

6 and 8 months
Three RCTs (Beck, Haak, Aleppo) provided data for 6 and 8 months, each with a different time window. The pooled results showed a non-significant effect (MD -1.26, 95% CI: -3.27 to 0.74, I^2 = 97%, 515 participants, p = 0.22; see Figure A5 5).

14 months – 6-hour period:

One RCT (Aleppo) showed a statistically significant effect favouring CGM (MD -1.63, 95% CI: -2.64 to -0.62, 94 participants, p = 0.002; see Figure A5 5) at 14 months.



Footnotes

[a]DIAMOND study, nightime 10:00 p.m. to <6:00 a.m.; %, medians and IQR (mg/dL) transformed via meta-converter.com

[b]DIAMOND study, nightime defined as 10:00 p.m. to <6:00 a.m (8-h period).; data reported as % time, medians and IQR (mg/dL) converted via https://meta-converter.com/conversions/mean-sd-iqr

[c]REPLACE study, nightime defined as 23:00–06:00 h (7-hour period); time in h converted to % time over a 7h window by % = time in hours/7hr x 100 with SDs scaled similarly; 6 months

[d]MOBILE study, outcome measured during the hours of 12:00 AM to <06:00 (6 h period), data winsorized at 10th and 90th percentiles prior to reporting summary statistics; 8 months

[e]CI calculated by Wald-type method.

[f]Tau² calculated by Restricted Maximum-Likelihood method.

[g]MOBILE study, nighttime 12:00 AM to 05:59 (6 hrs), data winsorized (10th-90th percentiles) - continue CGM vs. SMBG; 14 months.

Figure A5 5: Nocturnal hypoglycaemia for 3.9 mmol/L threshold

Sensitivity analysis of 6 and 8 months (% time) in 3.9 mmol/L

Sensitivity analysis was performed to assess the heterogeneity (I^2 = 97%) of the 6-to-8-month meta-analysis. In step one, we removed the trial by Haak, as this was as the trial with the most extreme effect size. After excluding Haak, heterogeneity decreased to I^2 = 73%, and the pooled estimate became statistically significant (MD = -0.51, 95% CI: -0.97 to -0.05, 291 participants, p = 0.03; see Figure A5 6).

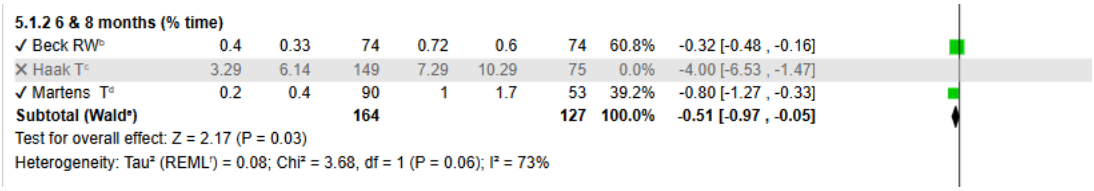


Figure A5 6: Sensitivity analysis of nocturnal hypoglycaemic events at 6 and 8 months (a)

When Haak was included in the analysis and Beck was removed, heterogeneity remained substantial (MD = -2.15, 95% CI: -5.25 to 0.95, 367 participants, p = 0.17, I^2 =83%; see Figure A5 7). Similarly, when Beck and Haak trials were returned and only Martens was removed from the analysis, heterogeneity remained substantial (MD = -1.93, 95% CI: -5.51 to 1.64, 372 participants, p = 0.29, I^2 = 88%; see Figure A5 8).

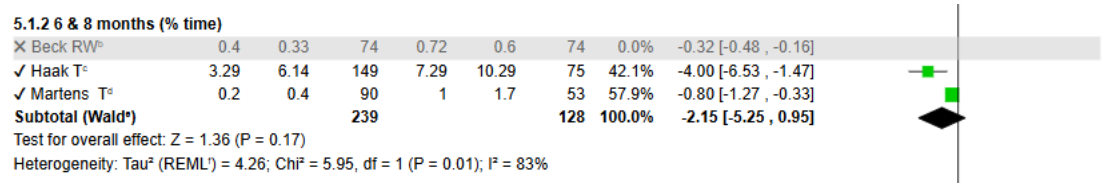


Figure A5 7. Sensitivity analysis of nocturnal hypoglycaemic events at 6 and 8 months (b)

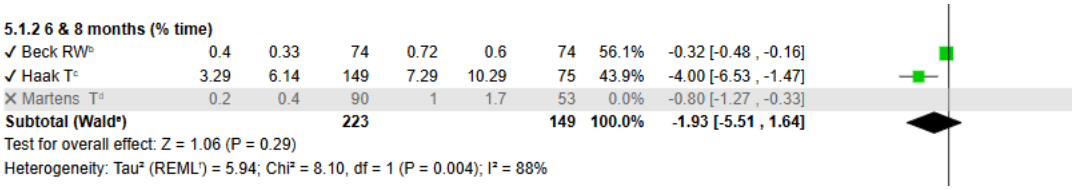


Figure A5 8: Sensitivity analysis of nocturnal hypoglycaemic events at 6 and 8 months (c)

Nocturnal hypoglycaemic events (3.1 mmol/L) at different time points

Results for 3.1 mmol/L (54-55 mg/dL) were as follows:

3 months (3.1 mmol/L)

Beck's results indicate that most participants experienced no recorded nocturnal hypoglycaemia at the 2.77 mmol/L (<50 mg/dL) glucose threshold. At baseline, the median percentage of time spent in nocturnal hypoglycaemia was 0.0% in both groups, indicating minimal exposure to hypoglycaemia prior to the intervention. At 3 months, median values remained at 0.0% (IQR: 0.0–0.0) in both groups (n = 77 vs. n = 74), suggesting no measurable change from baseline.

6 and 8 months follow up (3.1 mmol/L)

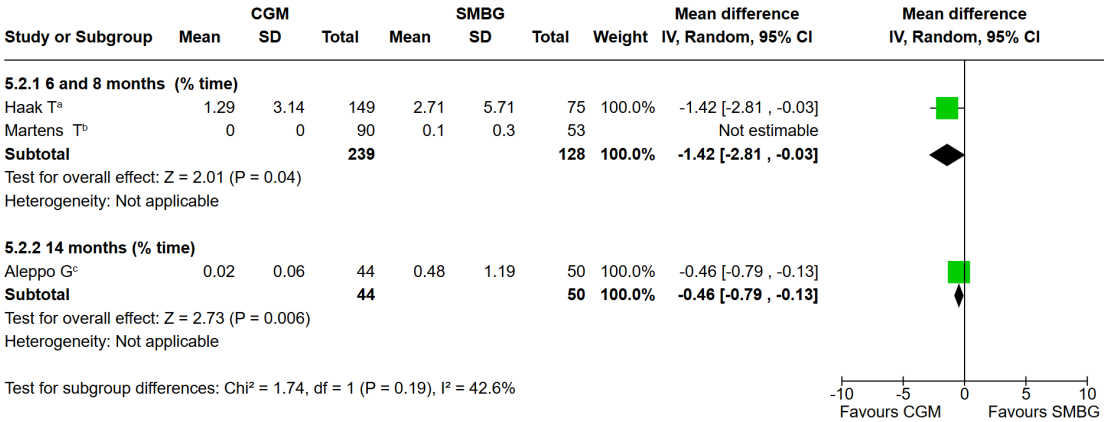
Two RCTs (Haak, Martens) contributed data for the 6- and 8-month follow-up. The effect estimate, derived from Haak, indicates a statistically significant reduction in the percentage of time spent in nocturnal hypoglycaemia for the CGM group compared with the control group (MD = -1.42%, 95% CI: -2.81 to -0.03; p = 0.04; Figure A5 9). Heterogeneity was not applicable due to only one study providing estimable data in this subgroup.

Martens reported the mean percentage of time spent in nocturnal hypoglycaemia as 0.0% at 8 months for the intervention group and 0.1% for the control group at the 3.1 mmol/L threshold. The insulin regimen in this study excludes prandial insulin, which may explain the observed low rates of hypoglycaemia.

At 6 months, Beck reported that both groups maintained a median of 0.0% (IQR 0.0–0.0) (n = 74 vs. n = 72).

14 months follow up (3.1 mmol/L)

One follow-up RCT (Aleppo) showed a significant reduction in nocturnal hypoglycaemia favouring the experimental group (MD = -0.46%, 95% CI: -0.79 to -0.13; 94 participants, p = 0.006; see Figure A5 9.



Footnotes

[a]REPLACE study; outcome defined as 23:00 to 06:00 (7hrs); 55mg/dL. Hours converted to % of nocturnal period: (hours ÷ 7) × 100; 6 months.
[b]MOBILE study: outcome defined as 12AM to <6AM; < 54mg/dL; 8 months
[c]MOBILE study, outcome defined as a 6-hour period from 12:00 AM – 05:59 AM and <54mg/dL

Figure A5 9: Nocturnal hypoglycaemia for 3.1 mmol/L threshold

Additional analyses of TIR assessed in RCTs

This section presents additional analyses of TIR in RCTs.

TIR data were grouped based on follow-up duration: 3 months, 6 to 8 months, and 12 to 14 months, see Figure A5 10. One RCT had three arms (Kim), another utilised a constrained linear mixed-effects model (Lever) adjusted for medication use, and one trial presented its findings across two publications (Aleppo, Martens). The results were as follows:

3 months

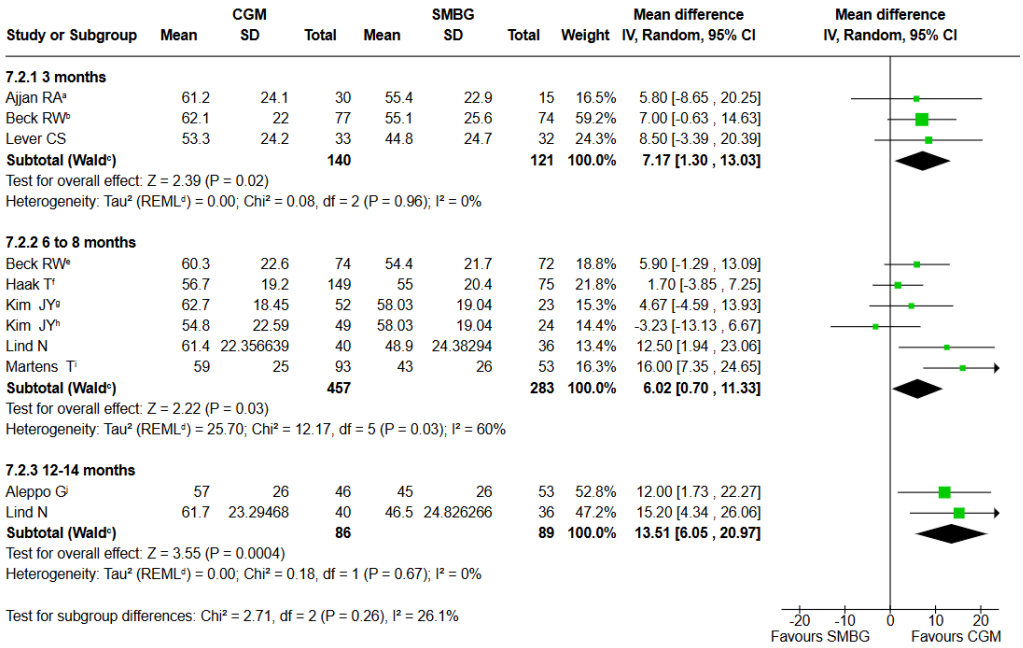
Three RCTs (Beck, Lever, Ajjan) provided data for 3 months. The pooled results showed an overall difference in TIR favouring CGM of 7.17% (95% CI: 1.30 to 13.03; 261 participants; $I^2 = 0\%$; $p = 0.02$, see Figure A5 10), indicating that participants using CGM spent approximately 1.7 hours per day more within the target glucose range compared to those using SMBG.

6 to 8 months

Five RCTs (Beck, Haak, Kim, Lind, Martens) provided data for 6 months. The pooled RCTs showed a statistically significant result, indicating that participants in the intervention group spent 6% more time in range than those in the control group (approximately 1 hour and 27 minutes per day) (MD: 6.02, 95% CI: 0.70 to 11.33; 740 participants; $I^2 = 60\%$; $p = 0.03$; Figure A5 10). Heterogeneity was assessed as ranging between moderate and substantial.

12 to 14 months

Two RCTs (Aleppo and Lind) reported changes in % TIR (3.9–10.0 mmol/L) at 12–14 months. When pooled, the intervention increased TIR by an average of +13.51% (95% CI: 6.05% to 20.97%, $p = 0.0004$; Figure A5 10) compared with the control. This indicates that individuals in the intervention group spent on average, approximately 3.2 hours more per day within the target glucose range than those in the control group. Heterogeneity was low, demonstrating consistency between the studies.



Footnotes

[a]SIGN study, values reported in trial registry record; 3 months 10 days (100 days)
[b]DIAMOND study, minutes and medians/IQR converted to time h = %TIR/100 x 24 and mean SD via meta-converter.com; 3 months
[c]CI calculated by Wald-type method.
[d]Tau² calculated by Restricted Maximum-Likelihood method.
[e]DIAMOND study, values reported in minutes and medians/IQR converted to mean SD following meta-converter.com; 6 months
[f]REPLACE study; 6 months
[g]FreEdoM-2 study, isCGM with structured education vs SMBG with conventional education; 6 months
[h]FreEdoM-2 study, isCGM with conventional education vs SMBG with conventional education; 6 months
[i]MOBILE study, CGM vs SMBG; 8 months
[j]MOBILE study, continue CGM vs SMBG; 14 months

Figure A5 10. Analysis of TIR at 3 months, 6 to 8 months, and 12 to 14 months

Sensitivity analysis

Once Martens was excluded from the meta-analysis, heterogeneity decreased to 10%, and the result remained statistically significant (MD: 3.75, 95% CI: 0.02 to 7.47; 594 participants; p = 0.05; Figure A5 11).

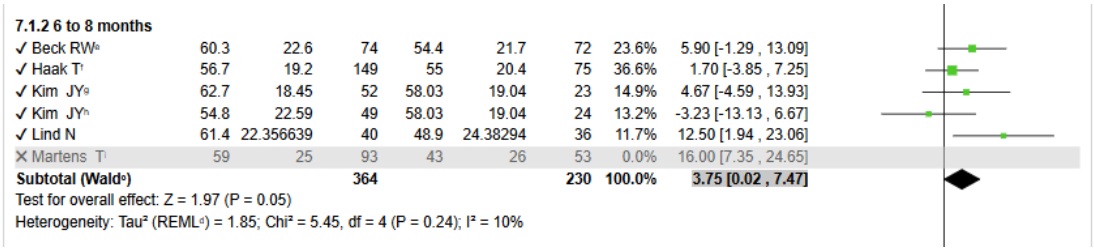
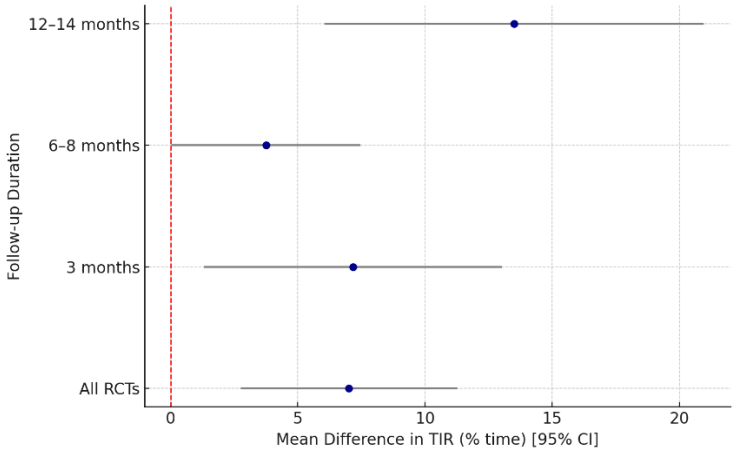


Figure A5 11. Sensitivity analysis of TIR at 6 months

The graphical summary in Figure A5 12 presents the MD in TIR (% time) by follow-up duration, combining all RCTs with 95% CI. It highlights the statistically significant pooled short- and mid-term benefits, as well as potentially large but less certain long-term effects based on pooled data from single trials.



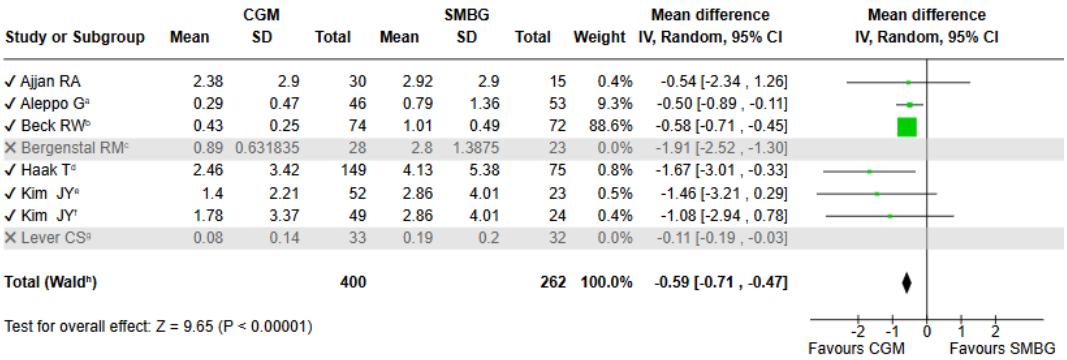
The figure was generated with the assistance of ChatGPT (v5.0) and has been reviewed and verified for accuracy by the authors.

Figure A5 12. Effect of intervention on TIR (% time)

Additional analyses of TBR assessed in RCTs

This section presents additional analyses of TBR in RCTs, first TBR <3.9 mmol/L and then ≤3.0 mmol/L.

The sensitivity analysis of the main meta-analysis for TBR <3.9 mmol/L (Figure A5 13) showed that heterogeneity was resolved (I^2 = 0%) after removing the trials by Bergenstal and Lever, while the result remained statistically significant (MD: -0.59; 95% CI: -0.71 to -0.47; 662 participants; p = 0.00001; see Figure A5 13). This corresponds to approximately 8.5 minutes per day (95% CI: 6.8 to 10.2 minutes per day) spent in hypoglycaemia.



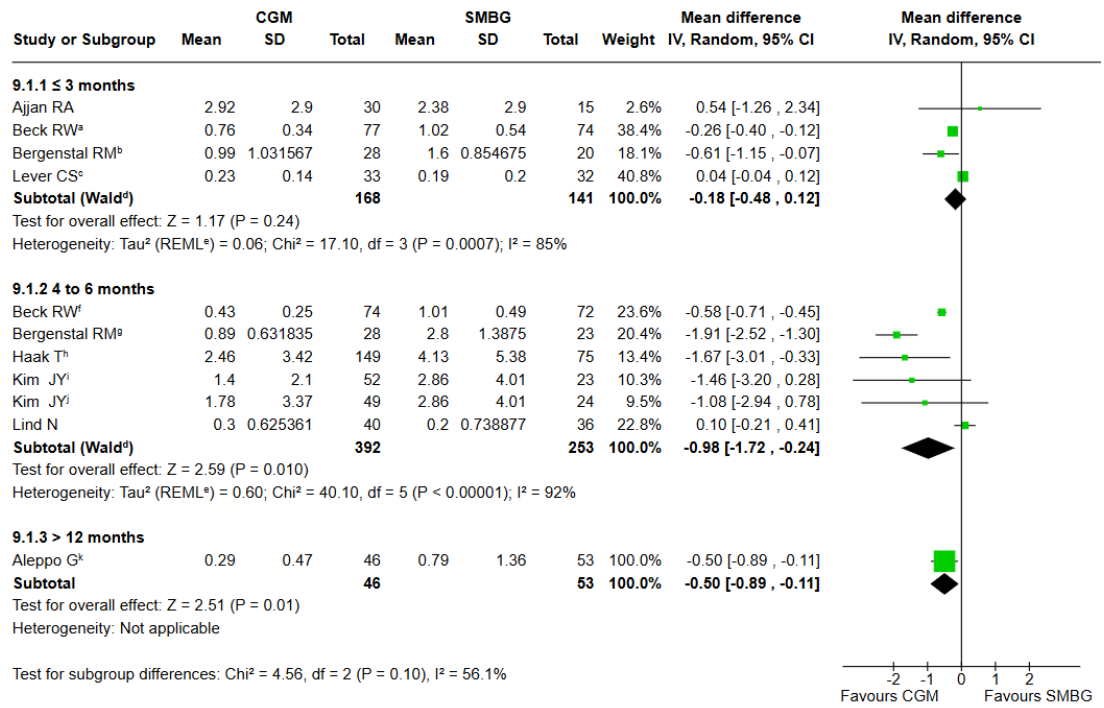
Footnotes

[a]MOBILE study, data reported as winsorized (10th - 90th percentiles) prior to reporting summary statistics; 14 months
[b]DIAMOND study, medians and IQR, transformed to mean and SD via meta-converter.com, and from min to %Time; 6 months
[c]REACT3 study, digital data extracted with WebPlotDigitizer-4.7 for subgroup using insulin, data reported as hypoglycemia rates with SE; 4 months
[d]REPLACE study, h converted to % time; 6 months
[e]FreEdoM-2 study, isCGM with structured education vs SMBG with conventional education; 6 months
[f]FreEdoM-2 study, isCGM with conventional education vs SMBG with conventional education; 6 months
[g]2GO-CGM; authors noted the data were very skewed, medians and IQR transformed via meta-converter.com; 3 months
[h]CI calculated by Wald-type method.
[i]Tau² calculated by Restricted Maximum-Likelihood method.

Figure A5 13. Sensitivity analysis of TBR <3.9 mmol/L across RCTs at end of intervention

Analyses of TBR <3.9 mmol/L

Data were grouped according to follow-up duration: 3 months, 4 to 6 months, and >12 months, for the outcome of TBR <3.9 mmol/L, see Figure A5 14.



Footnotes

[a]DIAMOND study, medians and IQR, transformed via meta-converter.com, and minutes to hrs/day and % time = (minutes ÷ 1440) × 100; 3 months
[b]REACT3 study, digital data extracted with WebPlotDigitizer-4.7 for subgroup using insuline; 2 months
[c]2GO-CGM; authors wrote data were very skewed, medians and IQR converted via meta-converter.com; 3 months
[d]CI calculated by Wald-type method.
[e]Tau² calculated by Restricted Maximum-Likelihood method.
[f]DIAMOND study, medians and IQR transformed via meta-converter.com and from min to %Time; 6 months
[g]REACT3 study, digital data extracted with WebPlotDigitizer-4.7 for subgroup using insuline; 4 months
[h]REPLACE study, h converted to % time; 6 months
[i]FreEdoM-2 study, isCGM with structured education vs SMBG with conventional education; 6 months
[j]FreEdoM-2 study, isCGM with conventional education vs SMBG with conventional education; 6 months
[k]MOBILE study, data reported as winsorized at the 10th and 90th percentiles prior to reporting summary statistics; 14 months

Figure A5 14. Assessment of TBR (<3.9 mmol/L) at various time points

≤ 3 months

Five RCTs (Ajjan, Beck, Bergenstal, Lever, Yaron) provided data at ≤ 3 months. One trial (Lever) reported that the "time below range data were very skewed" and noted that, due to low baseline levels, the change in hypoglycaemia could not be meaningfully assessed. Another trial (Yaron) focused on the frequency of events, which is described narratively.

Yaron 2019 included 96 participants. At the end of the intervention (2.2 months, equivalent to 10 weeks), the frequency of <3.9 mmol/L episodes did not significantly differ between groups. The percentage of individuals with T2D who experienced at least one event was 36% (16 patients) in the CGM group versus 28% (15 patients) in the SMBG group (p = 0.51). The mean and standard deviation in the CGM group were 0.69 (1.5) compared to 0.86 (1.97) in the SMBG group (p = 0.63).

The meta-analysis results for the ≤ 3-month follow-up indicated a non-statistically significant reduction in TBR (MD: -0.18; 95% CI: -0.48 to 0.12; 309 participants; I^2 = 85%; p = 0.24; see Figure A5 14). Given the considerable variation among the studies, a sensitivity analysis was conducted.

Sensitivity analysis

In a sensitivity analysis excluding the Lever trial, statistical heterogeneity decreased (I^2 = 10%), and the pooled effect estimate was significant MD −0.30 (95% CI −0.51 to −0.09; 244 participants; p = 0.006; Figure A5 15).

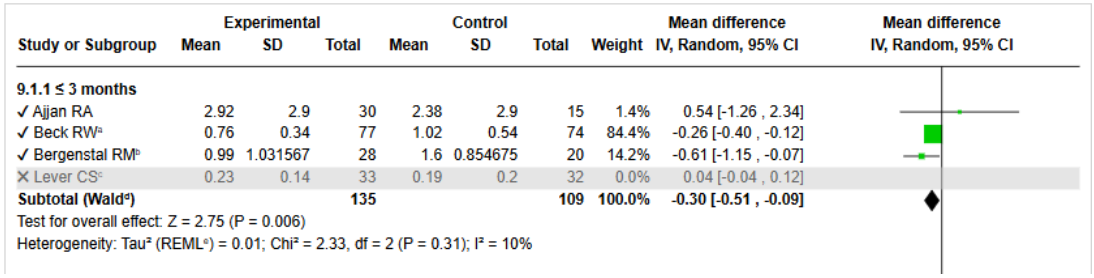


Figure A5 15. Sensitivity analysis of TBR <3.9 mmol/L at ≤ 3 months

4 to 6 months

Five RCTs (Beck, Bergenstal, Haak, Kim, Lind) provided data for the 4 to 6 months and were included in this analysis. The pooled MD was −0.98 95% CI −1.72 to −0.24, p = 0.010 favouring CGM (625 participants, I^2 = 92%; Figure A5 14). The variation among the studies was considerable, for what we conducted a sensitivity analysis.

Sensitivity analysis

In a sensitivity analysis, excluding the Lind and Beck trials eliminated statistical heterogeneity (I^2 = 0%), and the pooled effect estimate remained significant (MD: -1.77; 95% CI: -2.28 to -1.26; 423 participants; p < 0.00001; Figure A5 16).

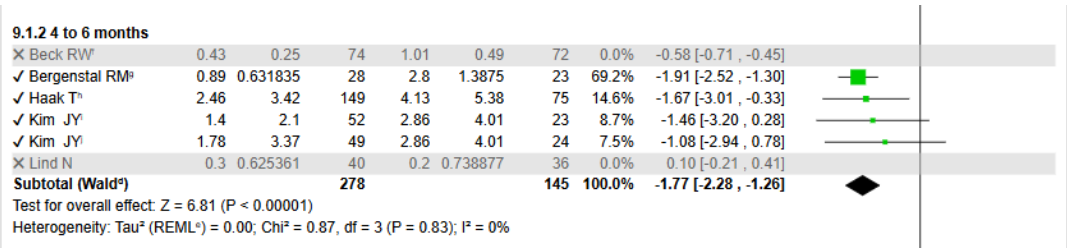


Figure A5 16. Sensitivity analysis of TBR <3.9 mmol/L at 4 to 6 months

8 and 12 months

Two RCTs (Martens and Lind) provided data for TBR at eight and 12 months.

Results from Martens are presented as adjusted mean differences in percentages. When CGM was compared to SMBG intervention, the adjusted mean difference at 8 months was 0.22 (SD 0.41), 93

participants vs 0.5 (SD 0.5) 93 participants. The CGM group spent on average, approximately 4 minutes less per day below 3.9 mmol/L compared to the SMBG group.

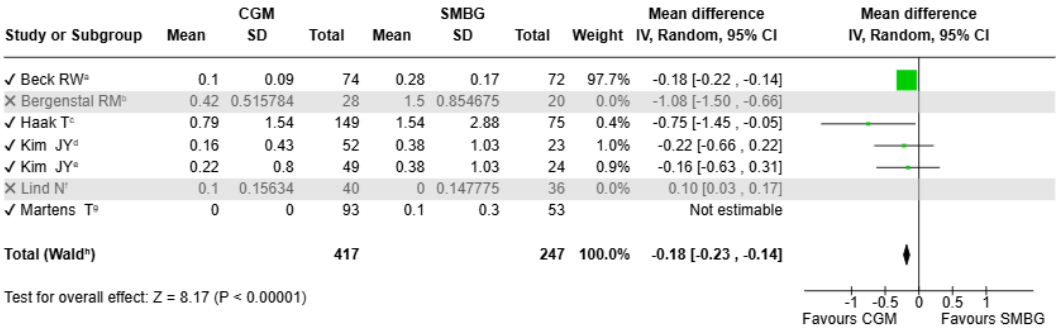
In Lind, the author noted that TBR was very low during the study for both groups. The authors reported that due to these very low baseline values, the trial's ability to meaningfully assess the effect of time in hypoglycaemia was limited. At 12 months, when CGM was compared to SMBG intervention, the estimate was 0.01, 95% CI 0.0 to 0.0 hours/day, 40 participants vs. 0, 95% CI 0 to 0.1 hours/day, 36 participants.

14 months

Aleppo presents follow up data from Martens at 14 months. Participants %time spend below range was MD -0.50 95%CI -0.89 to -0.11, 99 participants, p = 0.01, see Figure A5 14.

TBR ≤3.0 mmol/L

We performed a sensitivity analysis of TBR ≤3.0 mmol/L at the end of the intervention follow-up. Excluding the trials conducted by Lind and Bergenstal eliminated the statistical heterogeneity (I^2 = 0%), and the pooled effect estimate for TBR ≤3.0 mmol/L became statistically significant (MD: -0.18; 95% CI: -0.23 to -0.14; 664 participants; p < 0.00001; see Figure A5 17).

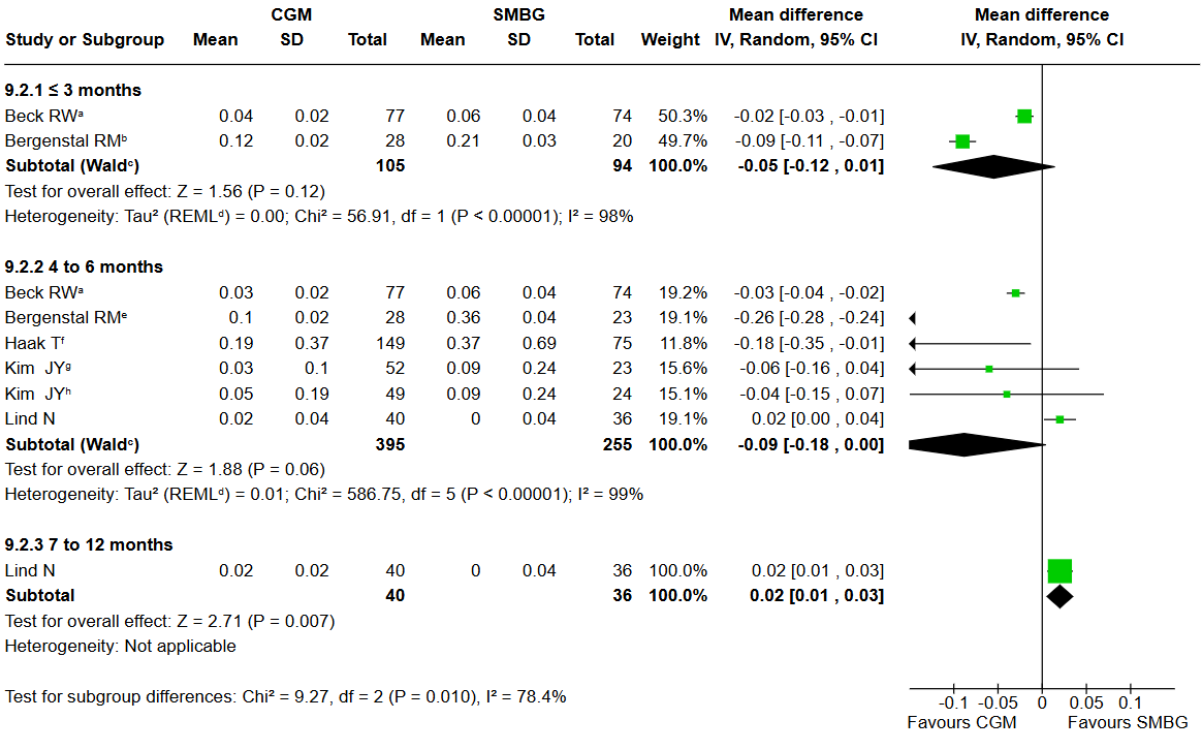


Footnotes

[a]DIAMOND study, medians and IQR converted via meta-converter.com and min to %; 6 months
[b]REACT3 study; data reported as hypoglycemia rates and SE; 4 months
[c]REPLACE study; h converted to % time; 6 months
[d]FreEdoM-2 study, isCGM with structured education vs SMBG with conventional education; 6 months
[e]FreEdoM-2 study, isCGM with conventional education vs SMBG with conventional education; 6 months
[f]Steno2tech study, authors state TBR was very low for both groups, limiting their ability to assess hypoglycemia; 12 months
[g]MOBILE study, data winsorized at the 10th and 90th percentiles prior reporting; 8 months
[h]CI calculated by Wald-type method.
[i]Tau² calculated by Restricted Maximum-Likelihood method.

Figure A5 17: Sensitivity analysis of TBR ≤3.0 mmol/L across RCTs at end of intervention

Data were also grouped according to follow-up duration: 3 months, 4 to 6 months, and 7–12 months, see Figure A5 18.



Footnotes

[a]DIAMOND study
[b]REACT3 study; 2 months
[c]CI calculated by Wald-type method.
[d]Tau² calculated by Restricted Maximum-Likelihood method.
[e]REACT3 study
[f]REPLACE study
[g]FreEdoM-2 study, isCGM with structured education vs SMBG with conventional education
[h]FreEdoM-2 study, isCGM with conventional education vs SMBG with conventional education

Figure A5 18. Assessment of TBR (≤3.0 mmol/L) at various time points

≤3 months

Three studies provided data for ≤3 months. Two studies (Beck and Bergenstal) were pooled and showed that TBR in the CGM group did not significantly differ from the control group (MD -0.05, 95% CI -0.12 to 0.01, 194 participants, I^2 = 98%, p = 0.12, see Figure A5 18). There was considerable variation among studies, indicating pooling of the results may not be appropriate and a single pooled result questionable. The estimate should be interpreted with great caution.

Yaron 2019 study included 96 participants; at the end of 2.2 months (10 weeks) the frequency of <3 mmol/L <54 episodes did not significantly differ between groups. The percentage of individuals with diabetes type 2 with at least one event in the CGM was 11% (6 patients) vs 9% (4 patients) in the SMBG group, p = 0.75, mean and SD CGM 0.38 (1.29) vs 0.2 (1.82), p = 0.43.

4 to 6 months

Five RCTs (Beck Bergenstal, Haak, Kim and Lind) were included in the meta-analysis. The pooled difference was MD −0.09, 95% CI −0.18 to 0.00, 650 participants (see Figure A5 18) which did not reach statistical significance (p=0.06). There was considerable heterogeneity, I^2 = 99%, thus a sensitivity analysis was conducted.

Sensitivity Analysis

After excluding the trials with fewest participants, Bergenstal and Lind, three trials with 523 participants were included. The pooled MD was −0.03 (95% CI −0.05 to −0.02), favouring CGM, Figure A5 19. This effect was statistically significant (p = 0.0002). Heterogeneity was low (I^2 = 3%).

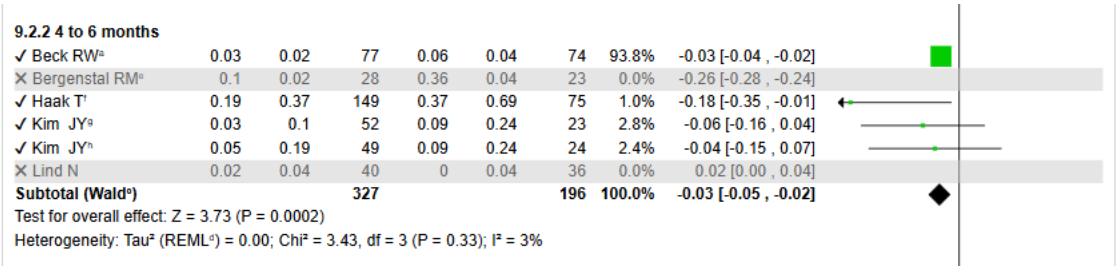


Figure A5 19. Sensitivity analysis of TBR ≤3.0 mmol/L at 4 to 6 months

7 to 12 months

In Martens, when CGM was compared to SMBG intervention, the adjusted MD for TBR ≤3.0 at 8 months was very low (−0.10, 95% CI−0.15 to −0.04, 93 vs 53 participants, p= 0.001), as reported in Martens' trial. The negative difference indicates that the CGM group spent on average, approximately 1.4 minutes less per day (95% CI: 0.6 to 2.2 minutes/day less) below 3.0 mmol/L compared to the SMBG group (1% of 24 hours = 0.24 h= 14.4 minutes, -0.10 x 14.4= -1.44 minutes/day).

In Lind's trial, when CGM was compared to SMBG, the difference in TBR at 12 months was very low 0.1% (0.0 to 0.1 n=40) vs. 0% (0.0 to 0.1 n=36). The absolute difference between groups is about 1.4 minutes/day less TBR for individuals in the SMBG group (1% of 24 hours = 0.24 h = 14.4 minutes, CGM 0.1 x 14.4 = 1.44 minutes/day) compared to the CGM group.

Additional analyses of TAR assessed in RCTs

This section presents additional analyses of TAR in RCTs, first TAR >10 mmol/L and then >13.0 mmol/L.

TAR >10 mmol/L

Analyses by follow-up duration of TAR >10 mmol/L

Data were grouped by follow-up duration for TAR >10 mmol/L into the following categories: 3 months, 6 to 8 months, and 14 months, see Figure A5 20.

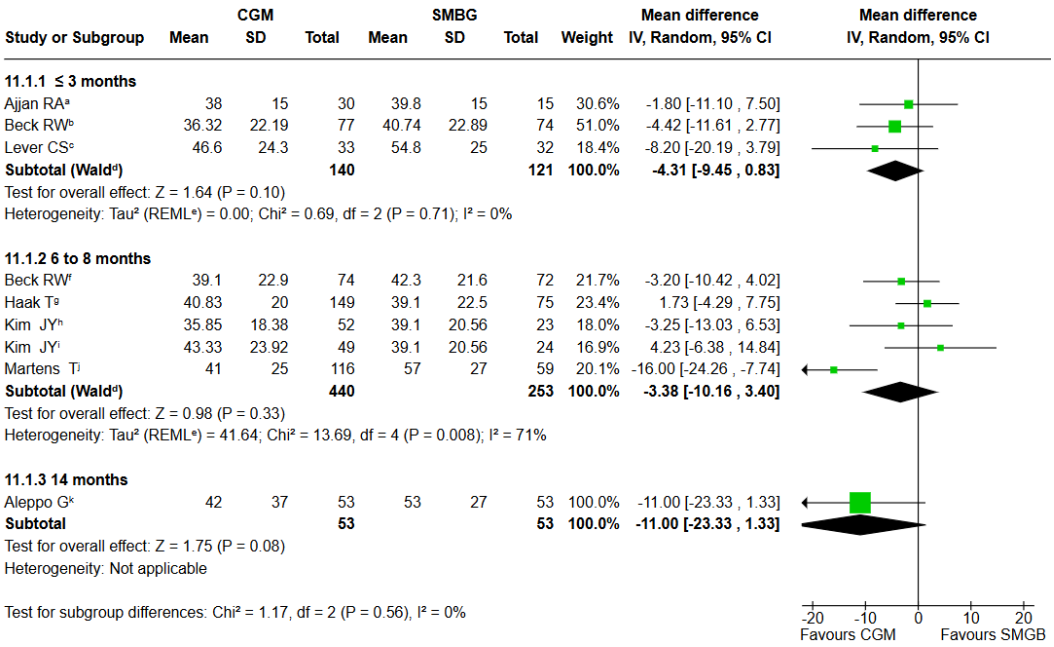


Figure A5 20. Analysis of TAR >10 mmol/L at various time points

≤3 months

Three RCTs provided data for ≤3 months (Ajjan, Beck, Lever). The TAR between CGM and SMBG was not statistically significant -4.31 percentage points, 95% CI -9.45 to 0.83, 261 participants, see Figure A5 20. There was no significant heterogeneity among the studies.

6 to 8 months

Four RCTs (Beck Haak Kim, Martens) provided data for 4 to 6 months. The TAR between CGM and SMBG was not statistically significant (MD -3.38, 95% CI -10.16 to 3.40, 693 participants, $I^2 = 71\%$, p = 0.33). An $I^2 = 71\%$, represents substantial heterogeneity, thus we conducted a sensitivity analysis.

Sensitivity analysis 6 to 8 months (TAR >10 mmol/L) follow-up

When Martens was removed from the analysis, the heterogeneity disappeared, $I^2 = 0\%$; the mean difference between groups remained not statistically significant (MD -0.15, 95%CI -4.04 to 3.74, 518 participants, p = 0.94; see Figure A5 21).

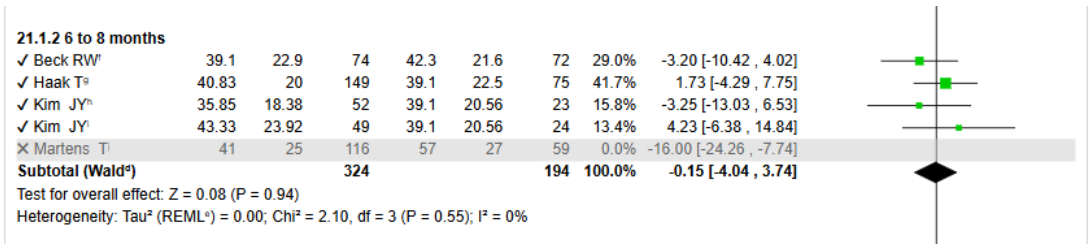


Figure A5 21. Sensitivity analysis of TAR >10 mmol/L at 4 to 6 months

14 months

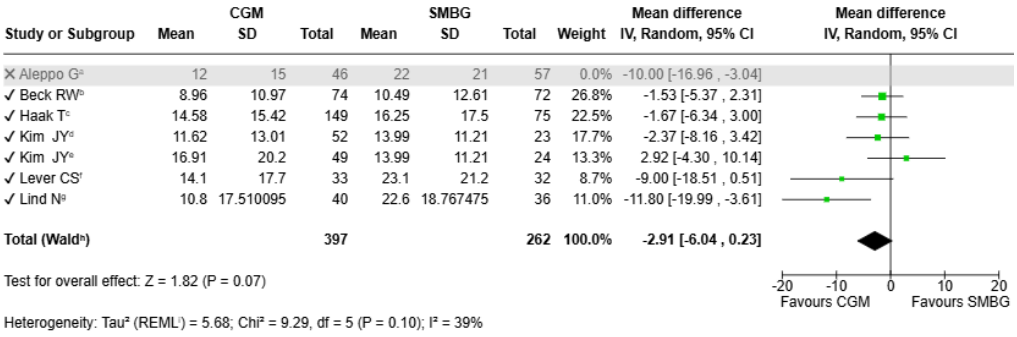
One follow up RCT (Aleppo) presented data for 14 months. The mean results showed no statistical difference between CGM and SMBG at 14 months for TAR (MD -11, 95% CI -23.33 to 1.33, 106 participants, p = 0.08, see Figure A5 20).

TAR >13.0 mmol/L

Sensitivity analysis at the end of intervention of TAR >13.0

When Aleppo or Lind were independently removed from the main analysis, the heterogeneity was reduced but remained moderate, I^2 = 39% and 37%; the mean differences between groups became not statistically significant.

By removing Aleppo, the result was still not statistically significant: MD -2.91, 95%CI -6.04 to 0.23, 659 participants, I^2 = 39%, p = 0.07, see Figure A5 22.

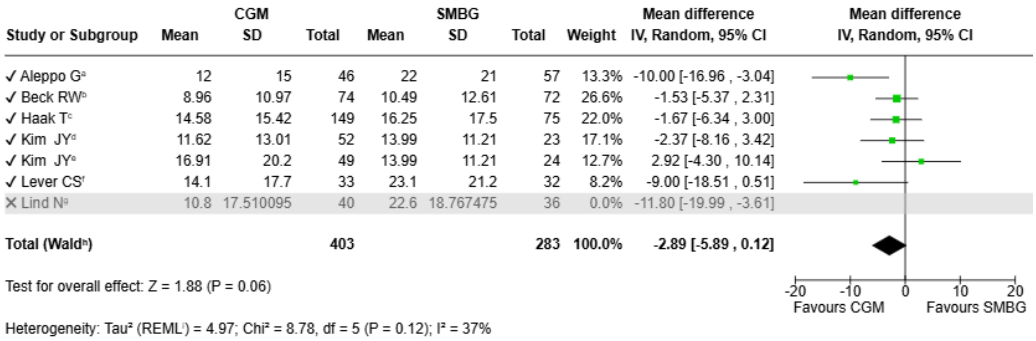


Footnotes

[a]MOBILE study, >13.87 mmol/L (>250 mg/dL), continue CGM vs SMBG; 14 months
[b]DIAMOND study, 13.87 mmol/L (>250mg/dL) medians and IQR- min, transformed via meta-converter.com and % time; 6 months
[c]REPLACE study, 13.3 mmol/L (240 mg/dL), h converted to % time; 6 months
[d]FreEdoM-2 study, >13.9 mmol/L, isCGM with structured education vs SMBG with conventional education; 6 months
[e]FreEdoM-2 study, >13.9 mmol/L, isCGM with conventional education vs SMBG with conventional education; 6 months
[f]2GO-CGM study, >13.9 mmol/L; 3 months
[g]Steno2tech study. >13.9 mmol/L; 12 months
[h]CI calculated by Wald-type method.
[i]Tau² calculated by Restricted Maximum-Likelihood method.

Figure A5 22. Sensitivity analysis of TAR >13.0 mmol/L at the end of intervention (a)

By removing Lind, the analysis was also not statistically significant (MD -2.89, 95%CI -5.89 to 0.12, 686 participants, p = 0.06, see Figure A5 23).

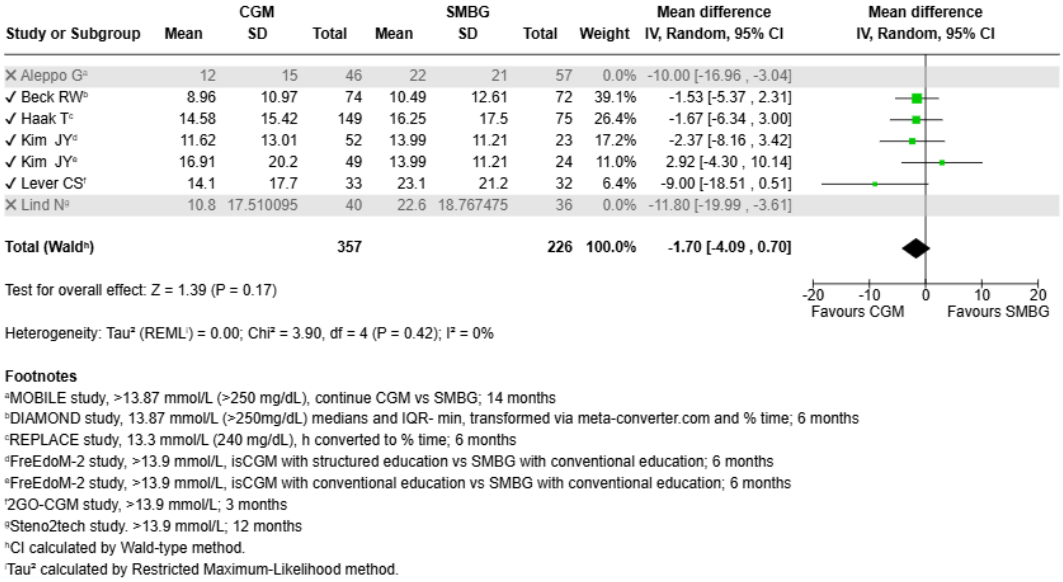


Footnotes

[a]MOBILE study, >13.87 mmol/L (>250 mg/dL), continue CGM vs SMBG; 14 months
[b]DIAMOND study, 13.87 mmol/L (>250mg/dL) medians and IQR- min, transformed via meta-converter.com and % time; 6 months
[c]REPLACE study, 13.3 mmol/L (240 mg/dL), h converted to % time; 6 months
[d]FreEdoM-2 study, >13.9 mmol/L, isCGM with structured education vs SMBG with conventional education; 6 months
[e]FreEdoM-2 study, >13.9 mmol/L, isCGM with conventional education vs SMBG with conventional education; 6 months
[f]2GO-CGM study, >13.9 mmol/L; 3 months
[g]Steno2tech study. >13.9 mmol/L; 12 months
[h]CI calculated by Wald-type method.
[i]Tau² calculated by Restricted Maximum-Likelihood method.

Figure A5 23. Sensitivity analysis of TAR >13.0 mmol/L at the end of intervention (b)

When both Aleppo and Lind were removed from the main meta-analysis (at the end of intervention) the heterogeneity disappeared and the mean difference for TAR time was not statistically significant: MD -1.70, 95%CI -4.09 to 0.70, 583 participants, I^2 = 0%, p = 0.17; see Figure A5 24.



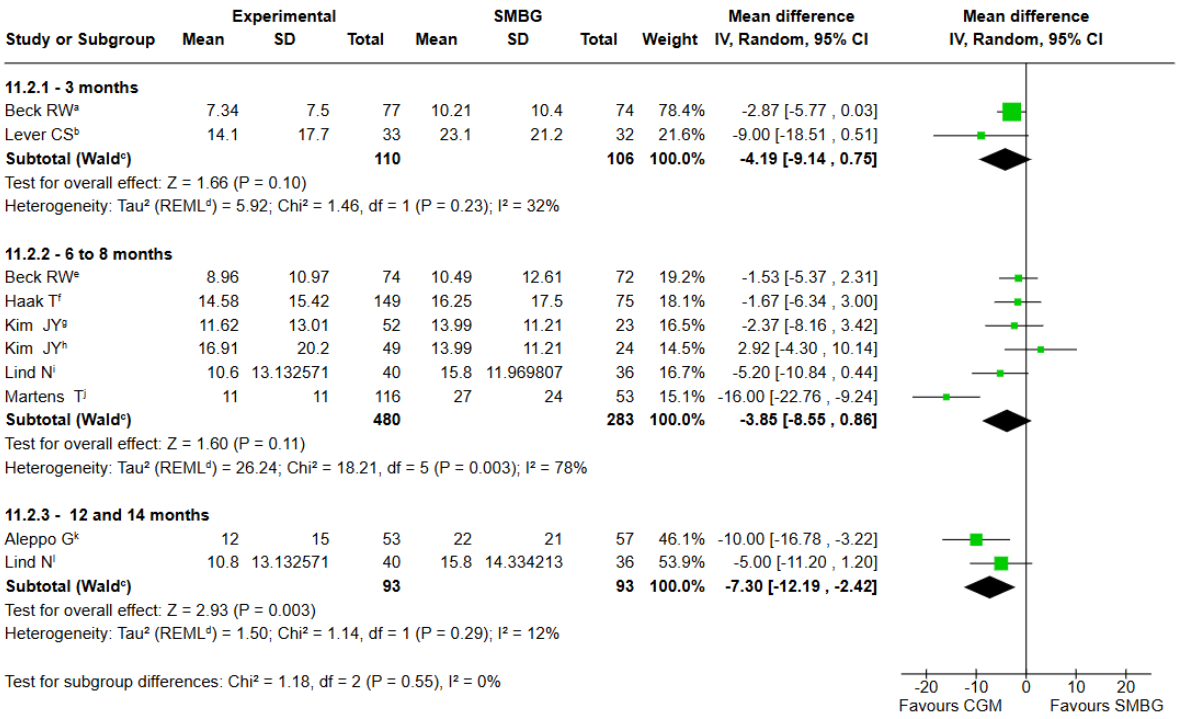
Footnotes

[a]MOBILE study, >13.87 mmol/L (>250 mg/dL), continue CGM vs SMBG; 14 months
[b]DIAMOND study, 13.87 mmol/L (>250mg/dL) medians and IQR- min, transformed via meta-converter.com and % time; 6 months
[c]REPLACE study, 13.3 mmol/L (240 mg/dL), h converted to % time; 6 months
[d]FreEdoM-2 study, >13.9 mmol/L, isCGM with structured education vs SMBG with conventional education; 6 months
[e]FreEdoM-2 study, >13.9 mmol/L, isCGM with conventional education vs SMBG with conventional education; 6 months
[f]2GO-CGM study, >13.9 mmol/L; 3 months
[g]Steno2tech study. >13.9 mmol/L; 12 months
[h]CI calculated by Wald-type method.
[i]Tau² calculated by Restricted Maximum-Likelihood method.

Figure A5 24. Sensitivity analysis of TAR >13.0 mmol/L at the end of intervention (c)

Analyses by Follow-Up Duration of TAR >13.0 mmol/L

Data were grouped by follow-up duration for the outcome of TAR >13.0 mmol/L into the following categories: 3 months, 6 to 8 months, 12 and 14 months, see Figure A5 25.



Footnotes

[a]DIAMOND study, medians and interquartile range, min, transformed to mean SD hours/day via meta-conversions.com
[b]2GO-CGM study, % converted to hours/day
[c]CI calculated by Wald-type method.
[d]Tau² calculated by Restricted Maximum-Likelihood method.
[e]DIAMOND study, medians and IQR, and min transformed to mean SD and %time (conversion assumes normality); 6 months
[f]REPLACE study, h converted to % time; 6 months
[g]FreEdoM-2 study, isCGM with structured education vs SMBG with conventional education; 6 months
[h]FreEdoM-2 study, isCGM with conventional education vs SMBG with conventional education; 6 months
[i]Steno2tech study, 6 months
[j]MOBILE study; 8 months
[k]MOBILE study, % converted to hours/day; 14 months
[l]Steno2tech study; 12 months

Figure A5 25. Analysis of TAR >13.0 mmol/L at various time points

3 months

Two small RCTs (Beck, Lever) provided data for 3 months follow-up. When combined in the meta-analysis the mean difference between CGM and SMBG was not significant (MD -4.19, 95%CI -9.14 to 0.75, 206 participants, I^2 = 32%, p = 0.10; see Figure A5 25).

6 to 8 months

Five RCTs provided data for 6 to 8 months follow-up (Beck, Haak, Kim, Lind, Martens). At 6 months, the meta-analysis showed a non-significant TAR between groups (MD -3.85, 95% CI -8.55 to 0.86, 763 participants, I^2 = 78%, p = 0.11; see Figure A5 25). Heterogeneity was between substantial and considerable thus we conducted a sensitivity analysis.

Sensitivity analysis

When Martens was removed from the analysis of 6 to 8 months follow-up, the heterogeneity disappeared, I^2 = 0%; the mean difference between groups remains not statistically significant (MD -1.85, 95%CI -4.12 to 0.42, 594 participants, p = 0.11; see Figure A5 26).

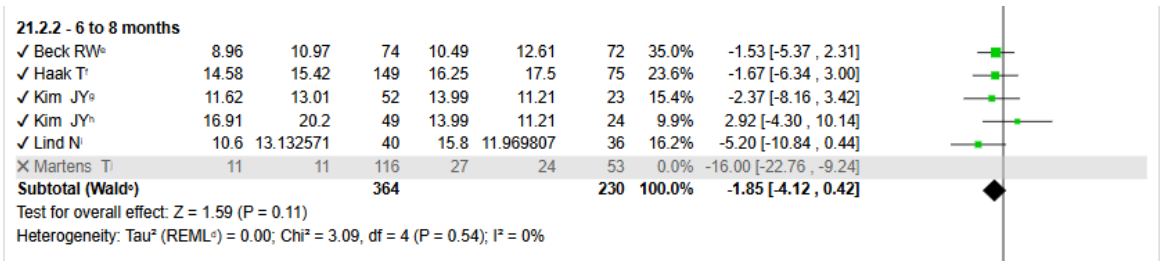


Figure A5 26. Sensitivity analysis of TAR >13.0 mmol/L at 6 to 8 months

12 and 14 months

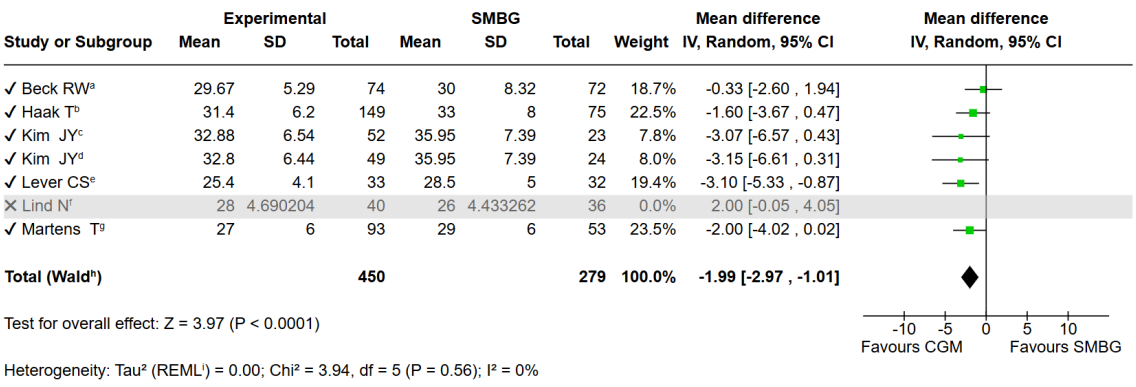
Two small RCTs presented data for 12 and 14 months follow up. The mean results showed a statistical difference between CGM and SMBG for % time in TAR >13.0 mmol/L (MD -7.3, 95% CI -12.19 to –2.42, 186 participants, I^2 = 12%, p = 0.003; see Figure A5 25).

Additional analysis of GV

This section presents additional analysis of GV in RCTs.

Sensitivity analysis of GV

The sensitivity analysis revealed that when excluding Lind from the meta-analysis heterogeneity disappeared (I^2 = 0%). The mean difference between groups became statistically significant, indicating reduced GV in the CGM group compared to the SMBG group (MD: -1.99; 95% CI: -2.97 to -1.01; 729 participants; p < 0.0001; see Figure A5 27).



Footnotes

[a]DIAMOND study, medians and IQR converted based on the assumption of approximate normality via https://meta-converter.com/conversions/mean-sd-iqr., 6 months
[b]REPLACE study; 6 months
[c]FreEdoM-2 study, isCGM with structured education vs SMBG with conventional education; 6 months.
[d]FreEdoM-2 study, isCGM with conventional education vs SMBG with conventional education: 6 months
[e]2GO-CGM study; 3 months
[f]Steno2tech study, data converted to %; 12 months
[g]MOBILE Study (CGM vs BGM); number of participants reflect participants with sufficient CGM data at the 8-month visit; 8 months
[h]CI calculated by Wald-type method.
[i]Tau² calculated by Restricted Maximum-Likelihood method.

Figure A5 27: Sensitivity analysis of GV across RCTs at end of intervention

Additional analysis of QoL

This section presents additional analysis of QoL in RCTs.

Sensitivity analysis of the overall QoL

When Beck was excluded from the analysis, the SMD was 0.25 (95% CI: 0.02 to 0.49) with $I^2 = 0\%$ (300 participants; see Figure A5 28). According to Cohen's *d* criteria (69), an SMD of 0.25 (95% CI: 0.02 to 0.49) represents a small effect size, suggesting that the intervention had a modest positive effect.

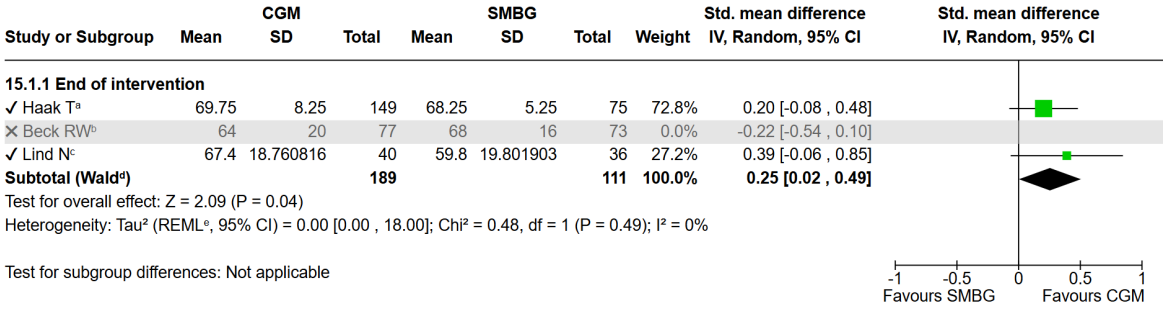


Figure A5 28: Sensitivity analysis of overall QoL

Appendix 6: Grading the certainty of the evidence with GRADE

Question: Should continuous glucose monitoring (CGM) vs blood glucose monitoring (BGM) be used for people with type 2 diabetes on insulin treatment?

Setting: Outpatients with type 2 diabetes using insulin.

Certainty assessment							№ of patients		Certainty		Comments
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	CGM	SMBG	Absolute (95% CI)	Certainty	Comments
HbA1c - % (end of intervention)											
9	RCT	Serious [a]	Not serious	Not serious	Not serious	None	562	402	MD 2.19 lower (3.92 lower to 0.47 lower)	Moderate	The result did not meet prespecified MICD of 5.5 mmol/mol
3	Non- RCT	Very serious [b]	Not serious	Not serious	Not serious	Results not pooled. Difference in Difference (DiD) reported for each study	Karter: 344 Reaven: 15,292 Nathanson: 6800 Total: 22,436	Karter: 35,736 Reaven: 28,467 Nathanson: 78,386 Total: 142,589	DiD $_1$: -6.12, 95% CI, -7.87 to -4.48 mmol/mol, 12 months DiD$_2$: −3.83, 95%CI −4.37 to -3.39 mmol/mol, 12 months DiD$_3$: T2D-MDI -3.6, 95%CI -4.6 to -2.5 and T2D-B -3.7, 95%CI -4.3 to -3.1, mmol/mol, 24 months	Low	Karter met prespecified MICD. However, they stated that the outcome should be seen as exploratory.
Severe hypoglycaemia (events) – blood glucose level below 3.1 mmol/L requiring third-party assistance											
8 (3 + 5)	RCT	Serious [a]	Not serious	Not serious	Very serious [g]	None	7/370 (1.9%) (meta-analysis only)	2/244 (0.8%) (meta-analysis only)	3 trials pooled RR 1.71 (0.44 to 6.66), 6 more per 1000 (from 5 fewer to 46 more)	Very low	*No severe hypoglycaemia*, defined as "requiring third-party assistance," was reported in 5 RCTs (N=532)

Certainty assessment							№ of patients		Certainty		Comments
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	CGM	SMBG	Absolute (95% CI)	Certainty	Comments
3	Non-RCT	Very serious [b]	Serious [c]	Not serious	Serious [f]	Results not pooled; Results are related to emergency departments or hospitalisation	Karter: 344 Reaven: 15,706 Nathanson: 6800 Total: 22,850	Karter: 35,736 Reaven: 29,912 Nathanson: 78,386 Total: 144,034	Karter:4% event rate drop, 95% CI, −7.8% to −0.2%, p = 0.04. Reaven: HR 0.93; 95% CI 0.74 to 1.16, p=0.52. Nathanson: T2D-MDI RR 0.51; 95% CI 0.27 to 0.95; p=0.034, T2D-B: RR 0.69; 95% CI 0.31 to 1.44; p=0.305	Very low	-
Time in Range - 3.9-10.0 mmol/L, % (end of intervention)											
7	RCT	Serious [a]	Not serious	Not serious	Not serious	Length ranged from 3 to 14 months	473	330	MD 5.5 higher (1.68 higher to 9.32 higher)	Moderate	Reached MCID of 5% change in TIR
Time Below Range - % (end of intervention)											
8 (7+1)	RCT <3.9 mmol/L	Serious [a]	Very serious [d] I^2 = 96%,	Not serious	Not serious		461 (meta-analysis only)	317 (meta-analysis only)	7 trials pooled MD 0.86 lower (1.4 lower to 0.33 lower)	Very low	One RCT examined hypoglycaemia frequency and is described narratively (N=101).
6	RCT <3.0 mmol/L	Serious [a]	Very serious [d] I^2 = 98%,	Not serious	Not serious	None	485	303	MD 0.34 lower (0.69 lower to 0.02 higher)	Very Low	-
Time Above Range - % (end of intervention)											
6	RCT >10.0 mmol/L	Serious [a]	Not serious	Not serious	Not serious	None	433	294	MD 2.36 lower (5.55 lower to 0.83 higher)	Moderate	-

Certainty assessment							№ of patients		Certainty		Comments
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	CGM	SMBG	Absolute (95% CI)	Certainty	Comments
6	RCT >13.0 mmol/L	Serious [a]	Serious [c] I^2= 58%,	Not serious	Not serious	None	443	319	MD 4.07 lower (7.67 lower to 0.47 lower)	Low	-
Mortality -											
(3)	RCT Trial registries results	NA	NA	NA	NA	NA	244	149	Not pooled. No deaths in either study group were reported in the trial registries	-	No publications reported this outcome, but 3 trial registries listed mortality as a study endpoint.
Quality of Life – end of intervention (follow-up range from 6 to 12 months; assessed with DQoL and WHO-5, higher scores = better QoL)											
3	RCT	Serious [a]	Serious [c] I^2 = 66%	Not serious	Not serious	None	266	184	SMD 0.1 higher (0.24 lower to 0.45 higher).	Low	-
Diabetes-related late vascular complications (nephropathy, retinopathy, neuropathy, coronary heart disease, peripheral vascular disease, stroke); RCTs follow-up range from X to X; non-RCT follow-up range											
6 (4+2)	RCT	Serious [a]				Two RCTs reported (narratively) no adverse events				Overall, very low	Overall RCTs reporting diabetes-related late vascular complications
2	RCT-Stroke	Serious [a]	Not serious	Not serious	Serious [f]	None	2/156 (1.3%)	1/95 (1.1%)	OR 1.15 (0.14 to 9.21) 2 more per 1,000 (from 9 fewer to 79 more)	Low	-
1	Non-RCT Stroke	Serious [a]	NA	Not serious	Not serious	None	174/6800 (2.6%)	5387/78386 (6.9%)	OR 0.36 (0.31 to 0.41) 43 fewer per 1,000 (from 47 fewer to 39 fewer)	Moderate	Inconsistency not possible to judge - only one included study.

Certainty assessment							№ of patients		Certainty		Comments
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	CGM	SMBG	Absolute (95% CI)	Certainty	Comments
1	RCT-Arterial Stenosis	Serious [a]	NA	Not serious	Very serious [g]	None	1/53 (1.9%)	0/57 (0.0%)	OR 3.29 (0.13 to 82.43) 0 fewer per 1,000 (from 0 fewer to 0 fewer)	Very low	As above
1	RCT-Arteriosclerotic heart disease	Serious [a]	NA	Not serious	Very serious [g]	None	1/116 (0.9%)	0/59 (0.0%)	OR 1.55 (0.06 to 38.52) 0 fewer per 1,000 (from 0 fewer to 0 fewer)	Very low	As above
1	RCT-Peripheral Vascular Disease (necrosis of toes)	Serious [a]	NA	Serious [e]	Serious [f]	None	0/33 (0.0%)	1/32 (3.1%)	OR 0.31 (0.01 to 7.98) 21 fewer per 1,000 (from 31 fewer to 173 more)	Very low	As above
1	Non-RCT Peripheral vascular disease	Serious [a]	NA	Not serious	Not serious	None	16/6800 (0.2%)	323/78386 (0.4%)	OR 0.57 (0.34 to 0.94) 2 fewer per 1,000 (from 3 fewer to 0 fewer)	Moderate	As above
1	Acute myocardial infarction	Serious [a]	NA	Not serious	Not serious	None	219/6800 (3.2%)	6174/78386 (7.9%)	OR 0.39 (0.34 to 0.45) 46 fewer per 1,000 (from 51 fewer to 42 fewer)	Moderate	As above
1	Angina	Serious [a]	NA	Not serious	Not serious	None	181/6800 (2.7%)	2905/78386 (3.7%)	OR 0.71 (0.61 to 0.83) 10 fewer per 1,000 (from 14 fewer to 6 fewer)	Moderate	As above
1	Ischemic heart disease	Serious [a]	NA	Not serious	Not serious	None	68/6800 (1.0%)	1327/78386 (1.7%)	OR 0.59 (0.46 to 0.75) 7 fewer per 1,000 (from 20 fewer to 9 fewer)	Moderate	As above
1	Heart failure	Serious [a]	NA	Not serious	Not serious	None	434/6800 (6.4%)	11664/78386 (14.9%)	OR 0.39 (0.35 to 0.43) 85 fewer per 1,000 (from 91 fewer to 79 fewer)	Moderate	As above

Certainty assessment							№ of patients		Certainty		Comments
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	CGM	SMBG	Absolute (95% CI)	Certainty	Comments
1	Atrial fibrillation	Serious [a]	NA	Not serious	Not serious	None	167/6800 (2.5%)	3237/78386 (4.1%)	OR 0.59 (0.50 to 0.68) 17 fewer per 1,000 (from 20 fewer to 13 fewer)	Moderate	As above
1	Neuropathy	Serious [a]	NA	Not serious	Very serious [g]	None	2/6800 (0.0%)	40/78386 (0.1%)	OR 0.58 (0.14 to 2.38) 0 fewer per 1,000 (from 0 fewer to 1 more)	Very low	As above
1	Kidney disease	Serious [a]	NA	Not serious	Not serious	None	485/6800 (7.1%)	9329/78386 (11.9%)	OR 0.57 (0.52 to 0.63) 48 fewer per 1000 (from 53 fewer to 41 fewer)	Moderate	As above
1	Retinopathy	Serious [a]	NA	Not serious	Serious [f]	None	14/6800 (0.2%)	183/78386 (0.2%)	OR 0.88 (0.51 to 1.52) 0 fewer per 1000 (from 1 fewer to 1 more)	Low	As above
1	Foot ulcer	Serious [a]	NA	Not serious	Serious [f]	None	4/6800 (0.1%)	114/78386 (0.1%)	OR 0.40 (0.15 to 1.10) 1 fewer per 1000 (form 1 fewer to 0 fewer)	Low	As above

[a] Downgraded one level due to an overall moderate risk of bias in the outcome measurement
[b] Downgraded two levels due to overall serious risk of bias in the outcome measurement
[c] Downgraded one level due to serious inconsistency in the result or in the meta-analysis for this outcome (heterogeneity of between 50% and 70%, potentially indicating substantial heterogeneity)
[d] Downgraded two levels due to very serious inconsistency in the meta-analysis for this outcome (heterogeneity of between 70% and 100%, suggesting considerable heterogeneity)
[e] Downgraded one level due to the outcome being a surrogate endpoint
[f] Downgraded one level due to wide confidence interval, suggesting some uncertainty in the effect estimate
[g] Downgraded two levels due to very wide confidence interval, suggesting substantial uncertainty in the effect estimate
CI: confidence interval; **HbA1c**: glycated hemoglobin or hemoglobin A1c; **MD:** mean difference; **non-RCT**: non-randomized control trial; **RCT**: randomized control trial; **RR:** risk ratio; **SMD**: standardised mean difference; **NA**: not applicable
DiD_1: Difference in Difference provided by Karter 2021; **DiD_2**:Difference in Difference provided by Reaven 2023; **DiD_3**: Difference in difference provided by Nathanson 2024
DQoL: Diabetes Quality of Life questionnaire, 46 items divided into 3 domains, rated on a 5-point Likert scale, lower scores = better QoL
WHO-5: World Health Organization Five Well-Being Index (subjective psychological well-being, 6-point scale from 0 (at no time) to 5 (all of the time), higher scores = better QoL.

Appendix 7: Health economics methods

Estimation of more than 2 complications using event rates from the Swedish Study (3)

Table A7 1: Probabilities for more than 2 complications from 2 complication states

Health state	Complications Remaining	Formula used	Result (Probability)
CVD + Nephropathy	Retinopathy, Neuropathy	(1 - (1 - 0.0007) (1 - 0.0001))	0.0008
CVD + Retinopathy	Nephropathy, Neuropathy	(1 - (1 - 0.0328) (1 - 0.0001))	0.0328
CVD + Neuropathy	Nephropathy, Retinopathy	(1 - (1 - 0.0328) (1 - 0.0007))	0.0335
Nephropathy + Retinopathy	CVD, Neuropathy	(1 - (1 - 0.1048) (1 - 0.0001))	0.1048
Nephropathy + Neuropathy	CVD, Retinopathy	(1 - (1 - 0.1048) (1 - 0.0007))	0.1055
Retinopathy + Neuropathy	CVD, Nephropathy	(1 - (1 - 0.1048) (1 - 0.0328))	0.1368

CVD: cardiovascular disease; ESRD: end-stage renal disease; LEA: lower extremity amputation; Nephropathy: diabetic kidney disease; Neuropathy: diabetic neuropathy; Retinopathy: diabetic retinopathy; T2D: type 2 diabetes.

In Table A7 1 when modelling patients with more than two complications, direct probabilities are rarely available. Therefore, an independent joint probability approach was applied based on methods inspired by binomial distribution functions (183), and using the baseline risks from the Swedish study (3).

The method assumes that each additional complication occurs independently, conditional on the existing complications, and estimates the probability of having at least one of the remaining complications using:

$$P(At\ least\ one\ additional\ complication) = 1 - i = 1\prod n\ (1 - pi)$$

Estimation of the overlapping factor for the cost of two or more than two complications

Figure A7 1 and Table A7 2 provide a figure and numerical example for estimating the overlapping factor. The detailed explanation regarding the method and derivations is outlined below, following the figure and table. It is important to note that the examples are based on an arbitrary number and do not represent the value used as input in the economic model. For the appropriate input value, reference should be made to the method section that presents the cost for various complications.

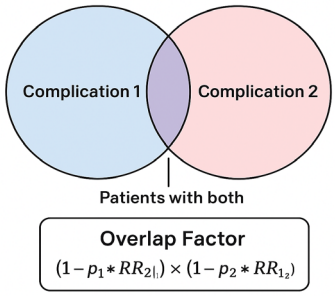


Figure A7 1: Cost overlap adjustment Factor

Table A7 2: Numerical Example of Overlap Factor

Step	Formula	Result
(1)	$(1 - p1 \times RR2\|1) \times (1 - p2 \times RR1\|2) \times (1 - p3 \times RR2\|3)$	0.42768
(2)	Additive cost = = 10,000 + 20,000 + 15,000 = 45,000	45,000
(3)	Adjusted cost = (45,000 × 0.42768)	**19,246 NOK**
(4)	Overlap reduction = 45,000 − 19,246 or 45,000 x (1 – 0.42)	**25,754 NOK (≈57%)**

Description of method

When estimating the combined healthcare costs for patients with two complications, Complication 1 and Complication 2, it is important to account for patients who experience both conditions. Simply adding the costs of Complication 1 and Complication 2 would overestimate total healthcare costs, because patients with both complications would be counted twice.

To correct this, we apply an overlap adjustment factor that incorporates the increased risk of one complication given the presence of the other. The adjusted cost can be calculated as:

$$\{Adjusted\ Cost\} = (c_1 + c_2) \times ⊦[\,(1 - p_1 \times RR_\{2|1\}) \times (1 - p_2 \times RR_\{1|2\})\,⊣]$$

Where:

$\boldsymbol{c1}$ and $\boldsymbol{c2}$ are the costs of Complication 1 and Complication 2.

$\boldsymbol{p1}$ and $\boldsymbol{p2}$ are the baseline probabilities of Complication 1 and Complication 2.

$\boldsymbol{RR2|1}$ is the relative risk of Complication 2 given Complication 1.

$\boldsymbol{RR1|2}$ is the relative risk of Complication 1 given Complication 2.

$(1 - p1 \times RR2|1) \times (1 - p2 \times RR1|2)$ estimates the proportion of patients who do not have both complications and is used as the overlap scaling factor for the additive cost of $c1 + c2$, joint cost.

Consequently, $1 - [(1 - p1 \times RR2|1) \times (1 - p2 \times RR1|2)]$ represents the proportion of patients who have at least one of the two complications. By applying this scaling factor to the additive cost, we adjust for the overlap and avoid double-counting the costs for patients with both conditions.

This method was also applied to all joint complication health states in the model for more than two complications. This method conservatively adjusts additive costs by removing the overlap due to patients with both complications, and it is widely recommended in health economic evaluations to adjust costs for multimorbidity (184).

Estimation of joint disutilities for combination of complications, more than two complications, ESRD, and LEA

Table A7 3 provides a numerical example for the estimation of joint disutilities and for other health states that include more than two complications. The example provides an explanation of the method described below. It is important to note that the numbers used in the table are arbitrary and are not input values used in the economic model. The input variables in the model are listed in the method section of the report under Utility values.

Table A7 3: Joint Disutility Estimation for more than one complication

Health states	Input HSUVs	Formula	HSUV combined	Disutilities combined = 1 – HSUV combined	Notes
Two complications	CVD = 0.80 Neuropathy = 0.70	0.80 × 0.70	0.56	0.44	Each new complication reduces remaining health proportionally.
Three complications	CVD = 0.80Neuropathy = 0.70Retinopathy = 0.90	0.80 × 0.70 × 0.90	0.504	0.496	Simple multiplicative model for 3 concurrent conditions.
Four complications	CVD = 0.80Neuropathy = 0.70Nephropathy = 0.75Retinopathy = 0.90	0.80 × 0.70 × 0.75 × 0.90	0.378	0.622	Extends the same logic for all 4 major diabetes complications.
ESRD + 2 others (with dampening)	ESRD = 0.50Neuropathy = 0.70Retinopathy = 0.90B = 0.5	0.50 × (0.70^0.5) × (0.90^0.5)= 0.50 × 0.837 × 0.949	0.397	0.603	Dampening (B=0.5) reduces the marginal effect of added complications.
LEA + 2 others (stronger dampening)	LEA = 0.45Neuropathy = 0.70Retinopathy = 0.90B = 0.3	0.45 × (0.70^0.3) × (0.90^0.3)= 0.45 × 0.899 × 0.965	0.391	0.609	Heavier dampening (B=0.3) limits additional disutility impact.

B: dampening factor applied to moderate the impact of additional complications; CVD: cardiovascular disease; ESRD: end-stage renal disease; HSUV: health state utility value; LEA: lower extremity amputation; Nephropathy: diabetic kidney disease; Neuropathy: diabetic neuropathy; Retinopathy: diabetic retinopathy.

Description of the method

In Table A7 3 model adjusted health state utility values (HSUVs) for multiple concurrent complications using a multiplicative approach adapted from Brazier et al. (91). This method accounts for the fact that the impact of each additional condition on HRQoL depends on the remaining health after accounting for other conditions, rather than applying absolute reductions or additive reductions.

For health states comprising **two complications**, the disutility (DU) was calculated using the following formula:

$$AHSUV_{combined} = HSUV_{base} \times \prod_{i=1}^{n} \frac{HSUV_i}{HSUV_{base}}$$

$HSUV_{base}$ = baseline utility (no complications) assumed to be 1 for simplification as DU generated are applied in the model built in TreeAge pro.

$HSUV_i$= utility value for each complication I calculated as $(1 - disutility)$ for each complication j

n = number of complications in the combination

The combined disutility was then expressed as:

$$DUcombined = 1 - HSUVcombined$$

For health states with **three or more complications**, the multiplicative approach was extended to incorporate all four major diabetes-related complications in the model — retinopathy, nephropathy, neuropathy, and cardiovascular disease (CVD). The combined HSUV was calculated as:

$$HSUV_{combined} = HSUV_{base} \times \prod_{i=1}^{4} \frac{HSUV_i}{HSUV_{base}}$$

The disutility was then obtained as $DUcombined = 1 - HSUVcombined\ where\ HSUVbase = 1$ for simplification. This preserves proportionality while avoiding implausibly low utility values for multimorbidity.

For severe complications that have a substantial impact on HRQoL, specifically ESRD and LEA, we developed an original extension of the multiplicative method that incorporates a dampening factor to account for diminishing marginal disutility.

This approach is based on the economic principle of diminishing marginal utility, which suggests that the incremental negative effect of an additional adverse condition is reduced when an individual has already experienced a severe health loss. Clinically, this reflects both adaptation to severe health states and ceiling effects in utility loss, consistent with observed patterns in QALY estimation [ref: health state adaptability].

In this approach:

$$HSUV_{\text{combined}} = HSUV_{Severe} \times \prod_{j=1}^{m} \left(HSUV_j\right)^B$$

Expanded: $HSUVcombined = HSUVS \times (HSUV_1)^B \times (HSUV_2)^B \times (HSUV_3)^B \times (HSUV_4)^B \ldots . j$

Where:

$HSUVS$= $HSUV$ of the severe complication (e.g., ESRD, LEA)

$HSUVj$= $HSUV$ of each additional coexisting complication

B = dampening factor $(0 < B \leq 1)$

m = number of additional complications

In this approach $HSUVS$ the utility value for the health state resulting after adjusting for the disutility from the severe complication, $HSUVj$ are the utilities of after adjusting for additional coexisting complications, and B is a dampening factor $(0 < B \leq 1)$. For LEA, B was set to 0.3, and for ESRD, B

was set to 0.5. This formulation ensures that the dominant impact of severe complications is preserved as the high-impact conditions dominate utility loss, while the marginal effect of additional conditions is proportionally reduced. The combined disutility is estimated by the subtraction of $HSUV\ combined$ from a perfect health state value of 1.

Appendix 8: Budget Impact

Table A8 1: Unit Cost of summary for budget impact

	Costs (NOK)
Initiating and training costs (personnel costs)	1,340
CGM	[redacted]
SMBG cost for intervention	188
Follow-up cost (personnel costs at hospital)	6,372
Follow-up (personnel costs at primary healthcare)	5,882
SMBG (annual cost)	7,898

CGM: Continuous glucose monitoring; SMBG: Self-monitoring blood glucose
Numbers are rounded.

Subpopulations

Table A8 2: Cost for SMBG for subpopulations

Cost of SMBG	2026	2027	2028	2029	2030
Individuals with T2D on MDI who continue to experience persistent challenges with hypoglycaemia despite attempts to adjust insulin doses	18,300,000	19,600,000	20,800,000	22,100,000	23,400,000
Individuals with insulin-treated T2D who have experienced more than one episode of severe hypoglycaemia in the past year	1,800,000	2,000,000	2,100,000	2,200,000	2,300,000
Individuals with insulin-treated T2D whose profession involves safety-critical roles	9,200,000	9,800,000	10,400,000	11,100,000	11,700,000
Individuals aged <60 years with insulin-treated T2D and diagnosed with intellectual disabilities	1,800,000	2,000,000	2,100,000	2,200,000	2,300,000
Women with T2D using MDI therapy who are planning pregnancy, currently pregnant, or in the postpartum period	7,300,000	7,800,000	8,300,000	8,800,000	9,400,000

Total Cost of SMBG	38,500,000	41,100,000	43,800,000	46,400,000	49,100,000

T2D: Type 2 diabetes; SMBG: Self-monitoring blood glucose
Numbers are rounded.

Table A8 3: Budget Impact for each subpopulation for the Norwegian Healthcare System

Budget Impact (CGM vs. SMBG)	2026	2027	2028	2029	2030
Individuals with T2D on MDI who continue to experience persistent challenges with hypoglycaemia despite attempts to adjust insulin doses	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Individuals with insulin-treated T2D who have experienced more than one episode of severe hypoglycaemia in the past year	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Individuals with insulin-treated T2D whose profession involves safety-critical roles	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Individuals aged <60 years with insulin-treated T2D and diagnosed with intellectual disabilities	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Women with T2D using MDI therapy who are planning pregnancy, currently pregnant, or in the postpartum period	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Total budget impact (all subgroups) for the Norwegian healthcare	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

T2D: Type 2 diabetes; CGM: Continuous glucose monitoring; SMBG: Self-monitoring blood glucose
Numbers are rounded.

Appendix 9: Education Component and/or contact (visits) for CGM vs SMBG groups

Author	Baseline/both groups	Education and/or visits intervention	Education and/or visits control
Ajjan 2016 SIGN study Follow up: ~3 months (100 days)	This study evaluated a structured approach combining CGM with reviewing and explaining the ambulatory glucose profile (AGP) by a Health Care Professional (HCP), followed by appropriate adjustment in insulin therapy. All patients participated in 15-day baseline phase. Individuals have previous experience with insulin management and carbohydrate counting. Contact at days 30 and 45 to adjust their insulin therapy.	FreeStyle Libre was unmasked Educational discussions with HCPs focused on adjusting insulin doses, with priority given to hypoglycaemic episodes through insulin reduction, re-education on carbohydrate counting, and addressing the effects of exercise. Adjustments were also made to long-acting insulin for fasting hyperglycaemia and bolus insulin for post-prandial elevated glucose levels. The CGM devices in this group had alarms switched off to focus on the effect of profile review.	FreeStyle Freedom Lite. FreeStyle Libre was masked. Patients relied on capillary glucose testing for daily glucose assessment HCPs conducted reviews and made recommendations in line with current standards of care
Aleppo/Martens 2021 MOBILE study Two-phase study, basal insulin, primary care management Follow up; 8 months, + 6 months.	The study involved substantial contact with study clinicians who provided advisory expertise, HCP included a physician, nurse Practitioner, physician's assistant, or diabetes educator experienced in glucose data review, and communication directed toward the patient's community treating clinician (Primary Care Physician/PCP). All participants underwent an initial study entry and run-in visit, during which they wore a blinded CGM for 10 days to collect baseline data. Participants were trained on a study-assigned blood glucose meter. Participants were scheduled for, or referred to, one or two general diabetes education sessions (individual or group) consistent with the site's usual diabetes educational program during the run-in period.	The study clinicians' role was advisory, providing insights and interpretations of glucose data and formally communicating recommendations to participants and their PCPs. PCPs were responsible for making actual medication changes. Phase 1 Visits/Contacts: This group had 4 scheduled clinic visits (at Week 2, Month 1, Month 3, and Month 8) and had scheduled 3 phone/remote contacts (at Months 2, 4, and 6) with the study team. At each visit/contact (except Month 3), study clinicians discussed device issues, uploaded glucose data, provided suggestions on self-titration of basal insulin, offered treatment guidelines based on observed glucose patterns, and encouraged lifestyle experimentation and modifications to minimise glycaemic excursions.	Participants received training on how to use a study-assigned Bluetooth-enabled blood glucose meter. The group wore blinded CGM devices periodically (at month 3 and pre-month 8) for data collection purposes only. Phase 1 The SMBG group had 5 scheduled clinic visits (Week 2, Month 1, Month 3, Pre-Month 8, and Month 8). This included an additional visit (Pre-Month 8) compared to the CGM group during Phase 1 Device Use: performing tests 1-3 times daily, including fasting and post-prandial measurements. Educational/Management activities: Participants managed blood glucose using the provided standard SMGM. Study clinicians troubleshot devices and provided suggestions on self-titration

	Key aspects of diabetes management covered included: • Individualised glucose targets (fasting, pre-meal, and post-meal ranges). • Basics of basal insulin titration. • Basics of meal planning. • Hypoglycaemia management. • The importance of medication adherence	Communication with PCPs: After most clinic or virtual visits, study clinicians sent a letter to the participant's PCP, including the glucose data record and management suggestions. Phase 2 Visits/Contacts: This group had 1 phone contact (at Month 11) and 1 clinic visit (at Month 14). Educational/Management Activities: participants received similar guidance from study clinicians regarding therapy adjustments, lifestyle, and interpretation of glucose patterns. Communication letters were sent to PCPs and participants Communication with PCPs: Communication letters containing CGM data interpretation and recommendations were sent to PCPs and participants Participants continued real-time CGM use and were continually encouraged to share their data with followers	of basal insulin, treatment guidelines based on observed glucose patterns, and encouraged lifestyle modifications based on the SMBG data. Data records, interpretation, and recommendations were communicated to PCPs and participants via letters Communication with PCPs: Glucose data records (SMBG data) and management suggestions were communicated via letters to PCPs and participants, similar to the CGM group. Phase 2 This group had one virtual visit by phone after 3 months (Month 11) and a single study follow-up clinic visit after 6 months (Month 14). SMBG groups required an additional visit (Pre-Month 14) to place a blinded CGM sensor for data collection prior to the final visit. Month 11 phone and remote contact Communication with PCP.
Beck 2017 DIAMOND study Follow up: 6 months	All participants underwent a 4-week run-in period to ensure they met study criteria, could consistently upload blood glucose monitoring data, and were able to complete study visits. During this baseline phase, participants performed SMBG testing an average of at least 2 times per day. They were asked to calibrate the blinded CGM device at least twice per day and log blood glucose meter results at least twice per day. They also recorded insulin, food, and exercise.	Dexcom G4 Platinum CGM system Participants received general counselling about using CGM and received individualised recommendations about incorporating CGM data to adjust blood glucose management. The CGM group had 2 additional visits, 1 week before the Week 12 and Week 24 visits (i.e., Week 11 and Week 23), for a total of 4 visits after randomisation (Weeks 4, 12, 24, plus the preceding contacts). Insulin adjustment: the study involved a structured protocol utilizing CGM to optimise insulin dosing - 3 months of high-contact support involving a limited number of phone calls and online contacts.	The control group had 3 visits after randomisation (Weeks 4, 12, and 24). The control group wore a blinded CGM device for 2 weeks before the Week 12 and Week 24 visits for monitoring purposes.

		The intervention provided more frequent visits (4 primary outcome visits vs. 3 for control).	
Bergenstal 2022 REACT3 Follow up: 4 months	Baseline (14 days blinded CGM, following 2–4 weeks run-in): A run-in period (2–4 weeks) occurred before the baseline visit. Participants had a baseline visit following the run-in. Subjects were followed for 16 weeks, with endocrinology clinic visits occurring once every 4 weeks. Therapy adjustments were made during these visits. Participants received instruction on how to use the Aviva blood glucose monitor study meter for calibration measurements four times daily. Subjects wore a blinded DexCom SevenPlus CGM for the 14-day baseline period. During the run-in, subjects received therapy adjustments, such as adding incretins or titrating metformin.	Subjects received basic education on CGM data usage for making dietary or medication adjustments. The clinician and patient reviewed the AGP: CGM report during each visit to assist with therapy changes. This report collapsed 4 weeks of CGM data into a single modal day graphic. Treatment decisions were based on a point of care A1c and the AGP: CGM profile report.	Subjects were asked to perform structured SMBG four times per day. At each visit, SMBG data was downloaded. Subjects received three 7-point blood glucose profiles (the 360 View) at each visit, which serves as a tool for experiential learning and clinical decision-making. Masked CGM was used for 2 weeks prior to the week 8 and week 16 visits, but this CGM data and corresponding AGP reports were not seen by the clinician or the subject. Treatment decisions were based on a point of care A1c and the structured SMBG data
Haak 2017 REPLACE study Follow up: 6 months	All participants wore the flash glucose-sensing system in masked mode (sensor glucose measurements were not visible to participants or investigators). Participants were asked to scan their sensor every 8 hours. Glucose management was supported by continuing their current SMBG regimen using a strip-port built into the reader. Participants were instructed to record blood glucose levels and other events (e.g., severe hypoglycaemia) in a diary.	Participants had two scheduled visits between randomisation and Day 194 (the end of the treatment phase). They also had an unscheduled safety visit on Day 45 because the device was not commercially available when the study began. The sensor system was unblinded for continuous use of sensor glucose data for self-management, including insulin dose decisions, according to product labelling. Crucially, no specific training was provided to these participants regarding the interpretation of sensor glucose data. Historical data was uploaded at subsequent study visits. The HCP reviewed glucose reports (including the AGP) with the participant. Discussions included reviewing glucose control, effects of diet/lifestyle on glucose trends, and insulin dose modifications. Insulin adjustments were guided by common clinical principles (e.g., avoidance of hypoglycaemia, optimizing fasting glucose), reflecting "real-world" practice, as there was no preset algorithm mandated by the protocol.	Participants had two scheduled visits between randomisation and Day 194 (at Day 105 and Day 194). Participants self-managed glucose utilising a standard blood glucose device and recorded values in a glucose diary for the study duration. SMBG frequency remained consistent, averaging approximately 3.8 tests/day. They wore a blinded sensor again for the final 2 weeks of the study for data collection. The HCP reviewed glucose control and discussed insulin dose modifications based on common clinical principles during visits.

Kim 2024 FreEdoM-2 Follow Up> 6 months	All participants underwent blinded CGM. During this baseline period, participants were asked to perform SMBG for 2 weeks.	Participants received structured education delivered by clinicians/educators. Structured education sessions were provided at Baseline, Weeks 4, 8, 12, and 18, resulting in five total sessions over 24 weeks. The sessions at Baseline, 4, 8, and 18 weeks were delivered face-to-face or virtually via telephone calls The intervention involved using isCGM, and the clinician and patient reviewed the graphical patterns of CGM (AGP) during the structured education. The goal was adjustment of the insulin dose and timing. The program included individualised education based on blood glucose levels and the graphical patterns provided by the CGM. The education reviewed the timing and dose of pre-meal rapid-acting insulin bolus to achieve a postprandial glucose excursion. Participants received education on carbohydrate counting and how to review glucose patterns to ensure glucose levels return to target after 4 hours of meal/insulin dose.	Participants received conventional education at Baseline, 12 weeks, and 24 weeks, totalling three sessions over 24 weeks. Sessions were delivered face-to-face or virtually via telephone calls - Conventional education included instructions regarding the adjustment of insulin dose according to blood glucose level
Lever 2024 2GO-CGM Follow up: 3 months	Participants had baseline data collected and underwent a 2-week run-in phase during which a blinded CGM was fitted - participants' diabetes care was assumed by prescribing diabetes nurse specialists (DNS) working under the supervision of an endocrinologist for the study duration. At the baseline appointment and/or during the run-in phase, the prescribing DNS maximised cardiovascular risk and non-insulin glucose-lowering medications for all participants.	Participants received remote reviews with prescribing DNS at Weeks 2 and 8 for further insulin adjustments. Participants received training on the Dexcom G6 system. Training included the interpretation of alerts, trend arrows, and graphs. Insulin dosing/regimen advice was provided by the prescribing DNS based on the blinded CGM data at the randomisation appointment	Participants were trained on and used the CareSens premier meter for SMBG – they used SmartLog® software to view and export glucose results to the DNS. Participants had remote reviews with prescribing DNS at Weeks 2 and 8 for further insulin adjustments. Participants were asked to conduct SMBG four to seven times per day. The DNS advised on insulin dosing/regimen based on blinded CGM data at the randomisation appointment.
Lind 2021 Steno2tech	Participants attended two pre-study visits; wore a blinded CGM device (DexCom G6) for a 10-day period before randomisation; they received both spoken and written information about the blinded CGM, including instructions	Participants were followed by their usual healthcare providers (including 8 endocrinologists and 10 diabetes-specialised nurses) every third month at the outpatient clinic. A total of eight visits during the 12-month study period (plus two pre-study visits). Treatment	Participants attended the same number of clinical visits (five follow-up visits planned during the 60 weeks' study period) and follow-up as the intervention groups, conducted by their usual

Follow up: 12 months	on how to insert and wear the device, and skin preparation. After randomisation, participants attended a 3-hour training course unique for their allocation group. All participants received education on health behaviour, the influence of different food items and exercise on glucose levels, and how to measure SMBG correctly.	intensification was performed by a specialist in diabetology specifically experienced in treating T2D. Participants in the intervention group received a CGM education and training session led by the study investigator. This training was interactive and hands-on, using case studies. Instructions were given on how to insert and wear the DexCom G6 and how to interpret CGM information to better understand the relationship between glucose and diabetes self-management. Group B participants received peer support facilitated by the primary investigator in group sessions (four to six participants). There were three sessions over the study period, each lasting 3 hours. The sessions involved customised participatory methods and peer exchange.	healthcare providers every third month at the outpatient clinic. Participants were asked to measure their blood glucose as usual as agreed with their usual healthcare provider. SMBG measurements varied from 1 to 7 measurements per day, depending on the individual's medical treatment and current glycaemic control, following clinical guidelines. Participants used their own SMBG device and were reinstructed in the test procedure.
Yaron 2019 Follow up: 2.2 months (10 weeks)	The study included an initial visit for screening and a 2-week run-in period for insulin dose stabilisation. Participants were required to be willing to complete daily blood glucose tests, seven times a day, at least 1 day a week. The total contact time (face-to-face and phone visits) with HCPs was kept the same in both groups. Participants had frequent face-to-face visits and telephone calls with HCPs. Scheduled follow-up occurred at Weeks 2, 4, 6, and 10	The intervention group used the FreeStyle Libre system and was instructed to scan at least every 8 hours. The data were downloaded every 2–4 weeks as required by the study protocol. Participants received the same amount of counselling (approximately 30 minutes) as the control group. Counselling included diabetes management instructions and a detailed carbohydrate counting consultation from trained diabetes nurses and a dietitian	Participants were instructed to maintain their routine SMBG using glucometers at least four times a day. They were asked to perform 7-point blood glucose levels 1 day each week to evaluate asymptomatic hypoglycaemic events. The control group received the same amount of counselling and the same detailed carbohydrate counting consultation from trained diabetes nurses and a dietitian.

AGP: ambulatory glucose profile; DNS: diabetes nurse specialist; HCP: health care professional; isCGM: intermittent continuous glucose monitoring; CGM: continuous glucose monitoring; PCP: primary care physician; SMBG: self-monitored blood glucose; T2D: Type 2 diabetes

Appendix 10: Input from the Norwegian Diabetes Association

Spørreskjema for pasient- og brukerorganisasjoner for innsending av innspill til metodevurderinger

(Oversatt og tilpasset versjon av skjemaene utarbeidet av Health Technology Assessment (HTAi) som er tilgjengelig her)

Direktoratet for medisinske produkter

Metodevurdering av

kontinuerlig glukosemåling ved diabetes type 2 som behandles med insulin

Formålet med dette skjemaet

Pasienter og pårørende har unik kunnskap om hvordan det er å leve med en bestemt sykdom eller medisinsk tilstand. De kan beskrive fordeler og ulemper ved behandlingstiltak som ikke blir rapportert i publisert forskning, og i tillegg beskrive hva de vil verdsette mest ved metoden under vurdering. Denne erfaringsbaserte kunnskapen er verdifull for de som gjennomfører metodevurderinger (engelsk: health technology assessment, HTA).

Dette skjemaet er utarbeidet for å hjelpe pasient- og brukerorganisasjoner med å gi erfaringsbasert informasjon til vurdering av en bestemt metode. Skjemaet forsøker å fange opp erfaringskunnskap som er til nytte i vurderingsprosessen til de som utfører selve metodevurderingen.

Informasjon om pasient- eller brukerorganisasjonen

Navn på organisasjon: Diabetesforbundet
Kontaktperson: Cecilie Roksvåg

Rolle: Forbundsleder

Epostadresse: cecilie.roksvaag@diabetes.no Telefon: 41436720

Postadresse: Postboks 6442, Etterstad, 0605 Oslo

Type gruppe (merk alle gjeldende):

☒ Interesseorganisasjon

☐ Uformell selvhjelpsgruppe
☐ Annet, vennligst oppgi: _____

Hensikt med gruppe (merk alle gjeldende):

☐ Støtte ☒
☐ Opplæring ☒
☐ Politisk arbeid ☒
☐ Forskning ☒
☐ Annet, vennligst oppgi: _____

Beskriv organisasjonen (antall og type medlemmer (pasienter, pårørende o.a.), alder, kjønn osv.), finansieringskilder, osv.

Diabetesforbundet er en uavhengig interesseorganisasjon for alle med diabetes og de som er berørt av eller interessert i diabetes. Per 19.03 teller vi cirka 32 700 medlemmer, hvorav 14 000 har diabetes type 2 og 11 000 har diabetes type 1, i tillegg til cirka 1900 medlemmer som er helsepersonell, og 1600 medlemmer som er pårørende. 57 prosent av medlemsmassen vår er over 60 år. 55 prosent er kvinner.

Diabetesforbundet finansieres med medlemskontingent, gaver og arv, sponsing fra legemiddel- og utstyrsleverandører, samt tilskudd knyttet til drift og prosjekter fra eksempelvis Bufdir, Helsedirektoratet, Norsk Tipping og Stiftelsen DAM.

Hvilke informasjonskilder er innspillet i dette skjemaet basert på? Oppgi kilder der det.

Erfaringer fra sekretariatetes kontakt med medlemsmassen, tillitsvalgte og helsepersonell danner grunnlag for mye av vår kunnskap.

Diabeteslinjen er Diabetesforbundets hjelpetelefon som får drøyt 3000 henvendelser i året. 90 prosent av henvendelsene gjelder diabetes type 2. Diabeteslinjen fører statistikk over henvendelser og hva de gjelder. Sykepleierne på Diabeteslinjen er også i kontakt med ulike pasient- og helsepersonellgrupper gjennom foredrag, kursing og deltakelse på faglige seminarer.

Diabetesforbundet har rundt 700 aktive tillitsvalgte som selv har diabetes eller er pårørende til noen med diabetes. Cirka 120 tillitsvalgte er også likepersoner som gir personlig støtte til andre med diabetes og pårørende. Likepersoner og tillitsvalgte er i kontakt med mange med diabetes type 2.

Diabetesforbundet har flere faglige råd og utvalg med bred representasjon fra helsepersonellgruppen, fra endokrinologer og diabetessykepleiere, til allmennleger og psykologer. Det er også brukerrepresentanter i utvalgene. Generelle erfaringer fra fagpersonenes kontakt med pasientene formidles kontinuerlig til oss i Diabetesforbundet gjennom kontakt i jevnlige utvalgsmøter og i øvrig jevnlig dialog.

Mye av vår kunnskap om diabetes type 2-gruppen, dennes demografi og behov, samt potensielle nytte av CGM baserer seg på undersøkelser, studier og forskning, herunder:

- **Demografi og behandling**: I Norge har omtrent 316 000 til 345 000 personer diabetes, ifølge tall fra FHI. Av disse har rundt 90 % diabetes type 2. Diabetes type 2 kan ramme personer i alle aldre, men de fleste utvikler sykdommen når de er over 40 år. Sykdommen er sterkt genetisk betinget, men kan utløses av usunne levevaner og overvekt. Stor ulikhet karakteriserer sykdomsbyrden ved diabetes type 2, hvor spesielt etniske minoriteter og pasienter med lav sosioøkonomisk status har høyere risiko for å utvikle sykdommen – samtidig som lavere helsekompetanse kan føre til mangelfull oppfølging. Det er med andre ord mange svært sårbare grupper som er i en situasjon der de selv skal behandle sykdommen sin, ofte basert på lite til ingenting av forkunnskap, ofte manglende opplæring og i møte med pressede fastleger med varierende innsikt i diabetes.

Kilder:

- Hvor mange har diabetes i Norge i 2020?
- Diabetes og retningslinjer i praksis
- Sosiale helseforskjeller i Norge
- Helsekompetansen i fem utvalgte innvandrergrupper
- Self management of type 2 diabetes among Turkish immigrants in Norway A focus group study

- **Kostnader**: Diabetes type 2 i Norge En analyse av forekomst, sykdomsbyrde, behandling og samfunnsvirkninger – en rapport utviklet av Oslo Economics på oppdrag fra Novo Nordisk
- **Psykisk belastning:**
  - Diabetes distress: the psychological burden of living with diabetes
  - Associations between generalised anxiety disorder, glycaemic management, and demographic factors among adults with diabetes in Europe
  - Forskning om voksne pårørende
- **Relevant øvrig forskning:**
  - Removing barriers to management of adults with type 2 diabetes on insulin using continuous glucose monitoring in UK primary care practice: An expert consensus
  - Effectiveness of continuous glucose monitoring in patient management of Type 2 Diabetes Mellitus: an umbrella review of systematic reviews from 2011 to 2024
  - Experiences With a Novel Micro-Choice-Based Concentrated Group Intervention for People With Type 2 Diabetes: A Qualitative Study
  - High number of hypoglycaemic episodes identified by CGM among home- dwelling older people with diabetes: an observational study in Norway
  - Intermittent use of continuous glucose monitoring in type 2 diabetes is preferred: A qualitative study of patients' experiences. The Science of Diabetes Self-Management and Care

Dersom du svarer på skjemaet som privatperson: hjalp noen deg med å fylle ut dette spørreskjemaet?
JA ☐ / NEI ☒

Hvis ja, vennligst oppgi hvem som hjalp deg og på hvilken måte:

[Svar her]

Vi ønsker å belyse brukerperspektivet i metodevurderingsrapportene. Dette kan gjøres på ulike måter. Hvis aktuelt, godkjenner dere at dette innspillet bli lagt ved metodevurderingsrapporten i sin helhet?
JA ☒ / NEI ☐

Merk: I tråd med hvordan vi behandler alle bidragsytere i metodevurderinger skal taushetserklæring og habilitetsskjema fylles ut.

Tilstandens påvirkning

Hvordan påvirker tilstanden eller sykdommen pasientenes livskvalitet?

Diabetes type 2 er en kronisk sykdom som krever kontinuerlig oppmerksomhet og egenbehandling, noe som kan ha stor innvirkning på pasientenes livskvalitet. Hverdagen preges av en rekke utfordringer knyttet til sykdomshåndtering, psykisk og fysisk helse, sosial deltakelse og økonomiske aspekter.

En kontinuerlig 24-timers utfordring

Diabetes type 2 krever daglige beslutninger knyttet til kosthold, fysisk aktivitet, medisinering og håndtering av stress. Pasienter må konstant vurdere hvordan ulike faktorer påvirker blodsukkeret, noe som kan være både mentalt og fysisk utmattende.

- **Måltider må planlegges nøye**, noe som kan være ekstra krevende i sosiale sammenhenger.
- **Fysisk aktivitet kan være utfordrende**, da feil balanse mellom trening og matinntak kan føre til blodsukkersvingninger.
- **Følelsesmessige svingninger og stress påvirker blodsukkeret**, noe som gjør det vanskelig å opprettholde stabil regulering.

Begrensninger i hverdagen

Diabetes kan føre til at enkelte aktiviteter blir vanskeligere eller må unngås helt:

- **Arbeidssituasjon**: Stress, skiftarbeid og uforutsigbare arbeidsdager kan gjøre det utfordrende å regulere blodsukkeret. Mange opplever redusert arbeidsevne eller må tilrettelegge arbeidshverdagen.
- **Sosialt liv**: Mange synes det er vanskelig å håndtere diabetes i sosiale sammenhenger, spesielt i forbindelse med mat eller spontane aktiviteter. Noen unngår restaurantbesøk eller middager i frykt for å måtte forklare sykdommen.
- **Bilkjøring**: Risikoen for plutselige blodsukkersvingninger kan gjøre enkelte usikre på om de kan kjøre trygt.
- **Fysisk aktivitet**: Trening og mosjon kan være utfordrende hvis blodsukkeret blir for lavt eller høyt, noe som kan føre til redusert deltakelse i sport og fritidsaktiviteter.

Psykisk belastning og stigma

Diabetes type 2 er ikke bare en fysisk sykdom, men påvirker også den mentale helsen:

- **Redsel for lavt blodsukker**: Mange opplever angst knyttet til hypoglykemi, spesielt om natten. Dette kan føre til søvnforstyrrelser og redusert livskvalitet.
- **Skam og sosialt stigma**: Noen føler seg ukomfortable med å måle blodsukker eller sette insulin i det offentlige rom. De kan oppleve fordommer eller misforståelser knyttet til sykdommen.
- **Følelse av utilstrekkelighet**: Når behandlingsmål ikke nås, kan pasienten føle at de ikke gjør en god nok jobb, selv om sykdommen er kompleks og påvirkes av mange faktorer.

Håndtering av diabetes i kombinasjon med andre sykdommer

Mange pasienter med diabetes type 2 har også andre medisinske tilstander, som høyt blodtrykk, hjertesykdom eller depresjon. Dette kan gjøre blodsukkerreguleringen enda vanskeligere:

- **Noen medisiner kan øke blodsukkeret**, noe som gjør behandlingen mer komplisert.

- **Flere helseutfordringer kan øke behovet for støtte og oppfølging**, både fra helsepersonell og pårørende.
- **Fatigue og kroniske smerter** kan redusere evnen til å følge opp behandling og sunn livsstil.
- **Alderdom**: Eldre kan ha nedsatte fysiske eller kognitive evner som gjør det vanskeligere for dem å følge opp egen diabetes. De blir da mer avhengige av sine pårørende eller helsepersonell dersom de har hjemmesykepleier eller bor på institusjon.

Økonomiske utfordringer

Diabetesbehandling kan være kostbar:

- **Måleutstyr kan være dyrt**, og ulik prakis kan føre til uheldige ulikheter i behandling, basert på sosioøkonomisk status. På CGM-området ser vi at flere ressurssterke med type 2 bekoster CGM privat. Dette bidrar til et økt klasseskille i helsetjenesten.
- **Tap av inntekt** kan oppstå dersom pasienten blir sykemeldt eller ufør som følge av komplikasjoner.
- **Samfunnskostnader**: Diabetes type 2 koster helsevesenet milliarder i behandling, sykehusinnleggelser og tapte arbeidsdager.

Hvordan kan ny teknologi som CGM forbedre livskvaliteten?

Flere med type 2 vil kunne oppleve at CGM reduserer stress og forenkler behandlingen. Bruk av kontinuerlig glukosemåling (CGM) kan gi:

- **Mindre behov for fingerstikk**, noe som gjør hverdagen enklere.
- **Tidlig varsling om blodsukkersvingninger**, slik at pasientene kan ta grep før de blir for høye eller lave.
- **Bedre kontroll over blodsukkeret**, noe som kan redusere symptomer som tretthet, humørsvingninger og konsentrasjonsproblemer.
- **Bedre forståelse for eget blodsukker** og hva som påvirker det, som igjen kan gi bedre egenbehandling og økt psykisk trygghet.
- **Lavere risiko for alvorlige komplikasjoner**, som kan føre til færre sykehusinnleggelser og bedre arbeidsevne.

Oppsummering

Diabetes type 2 påvirker livskvaliteten på flere måter – fysisk, psykisk, sosialt og økonomisk. Kontinuerlig oppfølging, egenbehandling og frykt for komplikasjoner kan føre til stress, usikkerhet og begrensninger i hverdagen. Bedre behandlingsalternativer, inkludert bruk av CGM, kan bidra til økt trygghet, bedre sykdomsregulering og redusert belastning på pasientene.

Hvordan påvirker tilstanden pårørende?

Pårørende som støtter pasienter med diabetes type 2, møter flere utfordringer, særlig fordi sykdommen krever kontinuerlig egenbehandling og levevanejusteringer. Her er noen av de viktigste utfordringene de kan oppleve:

Begrenset innflytelse på behandlingen

Diabetes type 2 er en sykdom som krever at pasienten selv tar ansvar for blodsukkerregulering, kosthold og medisinering. Pårørende kan ofte føle seg maktesløse, spesielt når de ser at pasienten sliter med å følge opp anbefalingene fra helsepersonell.

Manglende innsyn i blodsukkerverdier

Uten tilgang til oppdatert informasjon om pasientens blodsukkerverdier, er det vanskelig for pårørende å vite når de skal gripe inn eller tilby støtte. Dette er spesielt utfordrende for eldre pasienter som bruker insulin, da de er mer utsatt for blodsukkersvingninger og akutte komplikasjoner som hypoglykemi.

Bekymring for akutte situasjoner

Pårørende kan være redde for at pasienten får føling (hypoglykemi) eller svært høyt blodsukker (hyperglykemi), særlig hvis pasienten bor alene. Denne bekymringen kan føre til stress og en konstant følelse av å måtte være på vakt.

Pasientens autonomi kontra behovet for støtte

Mange pasienter ønsker å være selvstendige og kan oppleve pårørendes involvering som inntrengende. Dette kan skape konflikter og gjøre det vanskelig å finne en balanse mellom å respektere pasientens autonomi og sikre god oppfølging.

Manglende kunnskap om sykdommen

Pårørende har ofte begrenset medisinsk kunnskap om diabetes type 2 og hvordan ulike faktorer som mat, stress og aktivitet påvirker blodsukkeret. Uten tilstrekkelig opplæring kan det være utfordrende å gi riktig støtte.

Belastning på pårørende

Å være en støttespiller for en diabetespasient kan være krevende, særlig for pårørende til eldre pasienter som trenger omfattende hjelp. Mange pårørende opplever økt stress og følelsesmessig belastning, noe som kan påvirke deres egen helse og livskvalitet.

Teknologiens rolle – Sensorer som støtteverktøy

Bruk av kontinuerlige glukosesensorer kan gi pårørende bedre innsikt i pasientens glukosenivåer og gjøre det enklere å bistå med behandlingen. Dette er spesielt viktig for eldre insulinbrukere, der tidlig oppdagelse av blodsukkersvingninger kan forebygge alvorlige helsekomplikasjoner. Med sanntidsdata kan pårørende bidra på en mer effektiv og trygg måte, samtidig som pasientens selvstendighet respekteres.

Pårørende til personer med diabetes type 2, særlig de som bruker insulin, opplever ofte betydelig belastning i hverdagen. Denne belastningen kan komme til uttrykk på flere måter:

Følelsesmessig og psykisk press

- **Stress og konstant bekymring**: Mange pårørende føler en vedvarende frykt for at deres kjære skal få akutte glukosesvingninger, særlig hypoglykemi, som kan føre til bevisstløshet eller andre alvorlige situasjoner.
- **Angst og uro**: Usikkerhet rundt hvordan sykdommen vil utvikle seg, og om personen følger opp behandlingen sin, kan føre til økt angst hos pårørende.
- **Depresjon og utmattelse**: Langvarig belastning kan føre til depresjon, særlig dersom pårørende føler seg alene om ansvaret eller ikke får nok støtte fra helsevesenet eller andre familiemedlemmer.
- **Skyldfølelse og frustrasjon**: Mange pårørende føler seg maktesløse og kan oppleve skyld dersom personen ikke har god sykdomskontroll. Samtidig kan de også kjenne på frustrasjon hvis personen ikke følger anbefalingene fra helsepersonell.

Trøtthet og søvnforstyrrelser

- Pårørende til eldre med diabetes, spesielt de som bor sammen med personen, kan oppleve søvnforstyrrelser på grunn av nattlige bekymringer eller behov for å hjelpe til med blodsukkermålinger, insulininjeksjoner eller håndtering av symptomer på lavt blodsukker.
- Dersom pårørende også har andre omsorgsoppgaver, som jobb eller barn, kan dette føre til kronisk søvnmangel og utmattelse.

Fysiske utfordringer

- Hvis personen med diabetes har komplikasjoner som nedsatt syn, nevropati eller redusert mobilitet, kan det kreve fysisk hjelp fra pårørende, for eksempel med daglige gjøremål, medisinhåndtering eller insulinadministrasjon.

- Pårørende som selv er eldre eller har helseplager, kan oppleve at omsorgsrollen forverrer egen helse.

Økonomisk press

- Økte utgifter til medisiner, helsetjenester og mat som bidrar til best mulig blodsukkerkontroll kan skape økonomiske utfordringer, spesielt hvis pårørende må redusere arbeidstiden for å gi omsorg.
- I enkelte tilfeller kan pårørende føle seg presset til å ta på seg private utgifter for å sikre best mulig behandling for pasienten.

Påvirkning på sosialt liv og relasjoner

- Mange pårørende prioriterer omsorgsrollen på bekostning av eget sosialt liv, noe som kan føre til isolasjon og ensomhet.
- Relasjoner innen familien kan bli anstrengte, særlig hvis det er uenighet om ansvarsfordeling eller hvordan sykdommen bør håndteres.

Hvordan kan teknologi, som sensorer, bidra til å redusere presset på pårørende?

Mindre bekymring og stress: Med kontinuerlig glukoseovervåkning kan pårørende følge med på personens verdier i sanntid og få varsler ved farlige glukosesvingninger, noe som reduserer angst og usikkerhet. Dersom den med diabetes er en eldre person som har hjemmesykepleier eller bor på insitusjon, kan pårørende oppleve økt trygghet i at helsepersonell har kontroll på blodsukkeret med kontinuerlig måling.

- **Bedre søvn og mindre belastning**: Mindre behov for nattlige oppvåkninger for å sjekke blodsukkeret gir bedre søvnkvalitet.
- **Økt selvstendighet for pasienten**: Sensorer kan hjelpe personen med å ta mer ansvar for egen behandling, noe som kan redusere pårørendes følelsesmessige og praktiske belastning.

Er det grupper av pasienter som spesielt har vanskeligheter med å håndtere tilstanden?

Noen pasientgrupper kan ha særskilte utfordringer med å håndtere diabetes type 2. Dette skyldes blant annet faktorer som alder, helsekompetanse, sosialøkonomiske forhold og funksjonsevne.

Grupper med særskilte utfordringer

Eldre med helseutfordringer

- Mange eldre har flere kroniske sykdommer samtidig, som hjertesykdom, demens eller leddplager, noe som gjør egenbehandling vanskelig.
- De kan ha redusert syn og nedsatt finmotorikk, noe som påvirker evnen til å administrere insulin eller måle blodsukker.
- Kognitive utfordringer som demens kan gjøre det vanskelig å huske medisinering og kostholdsanbefalinger.

Personer med lav helsekompetanse og språkutfordringer

- Pasienter med begrenset kunnskap om sykdommen kan ha vanskeligheter med å forstå hvordan levevanevalg påvirker blodsukkeret.
- Språkbarrierer blant innvandrere og minoritetsgrupper kan føre til misforståelser i møte med helsepersonell og utfordringer med å tolke medisinsk informasjon.
- Kulturforskjeller kan også spille en rolle, for eksempel mattradisjoner som gjør det vanskelig å følge anbefalte kostholdsråd.

Personer med funksjonshemminger

- De med nedsatt syn eller bevegelsesevne kan ha problemer med å utføre

nødvendige egenmålinger og injeksjoner.
- Kognitive funksjonsnedsettelser kan gjøre det vanskelig å forstå og følge opp behandlingen.

Vanskeligstilte og lavinntektsgrupper
- Sunn mat, medisiner og helseoppfølging kan være kostbart, noe som gjør det vanskelig for økonomisk utsatte grupper å prioritere behandling.
- Sosiale utfordringer som ustabil bosituasjon eller manglende støtte fra pårørende kan forverre sykdomshåndteringen.

Menn og kvinner – ulike utfordringer
- **Menn** kan i noen tilfeller ha høyere terskel for å oppsøke hjelp og kan være mindre tilbøyelige til å endre levevaner eller følge opp helseråd.
- **Kvinner** kan oppleve større hormonelle påvirkninger på blodsukkeret (f.eks. under menstruasjon, graviditet og overgangsalder), noe som kompliserer glukosereguleringen.

Barn og unge voksne
- Selv om diabetes type 2 tradisjonelt har vært mest utbredt blant eldre, øker forekomsten blant unge på grunn av levevanefaktorer.
- Unge voksne kan slite med å prioritere sykdommen i en hektisk hverdag, spesielt hvis de har lav sykdomsforståelse eller mangler støtte fra familie.

Disse gruppene kan ha stor nytte av teknologi, som kontinuerlige glukosesensorer, for å forenkle håndteringen av sykdommen og redusere belastningen på både personen med diabetes og pårørende.

Mange pasientgrupper møter betydelige utfordringer når det gjelder å håndtere diabetes type 2 i kombinasjon med andre aspekter av livet. Dette skyldes at sykdommen krever kontinuerlig oppmerksomhet og påvirkes av en rekke faktorer, inkludert mat, aktivitet, stress, følelser, jobbsituasjon og andre helseutfordringer. Her er noen av de største utfordringene spesifikke pasientgrupper kan møte:

Å balansere sykdommen med familieansvar
- **Foreldre med diabetes type 2** må håndtere egen sykdom samtidig som de tar vare på barn, noe som kan føre til at egen helse nedprioriteres.
- **Eldre med omsorgsansvar** for syke ektefeller eller andre kan ha begrenset tid og energi til egenbehandling.
- **Aleneforeldre** har ofte ekstra stor belastning og mindre fleksibilitet til å prioritere egen helse.

Håndtering av diabetes i tillegg til andre sykdommer
- Mange med diabetes type 2 har også **hjertesykdom, høyt blodtrykk, fedme, nyresykdom eller depresjon**, noe som kompliserer behandlingen.
- For eldre pasienter med **demens eller nedsatt kognitiv funksjon** kan det være ekstra vanskelig å følge opp kosthold og medisiner.
- Pasienter med **fysiske funksjonshemminger** kan ha problemer med å måle blodsukker, administrere insulin eller være fysisk aktive.

Tilgang til behandling og økonomiske utfordringer
- Pasienter i lavinntektsgrupper kan ha problemer med å skaffe seg det de trenger til god behandling. Noen har økonomiske begrensninger og opplever egenandelen for

medisiner og/eller insulin belastende nok, om de ikke også skal bekoste egen

blodsukkermåler og et **kosthold** basert på sunne råvarer.

- Noen pasienter bor i områder med **begrenset tilgang til spesialisthelsetjenester**, noe som gjør det vanskelig å få god oppfølging.
- For noen **innvandrere og minoriteter** kan språkbarrierer og lav helsekompetanse gjøre det utfordrende å forstå behandlingsanbefalinger og kommunisere med helsepersonell.

Sosialt stigma og psykiske utfordringer

- Diabetes type 2 er ofte knyttet til **levevaner og vekt**, noe som kan føre til skyldfølelse og stigma, særlig for de som sliter med overvekt.
- Noen opplever at familie og venner **ikke forstår sykdommen**, og at de får kommentarer om hva de spiser eller hvordan de håndterer sykdommen.
- Mange personer med diabetes sliter med **stress, angst og depresjon**, spesielt fordi sykdommen krever konstant oppmerksomhet og påvirker livskvaliteten.

Diabetes krever oppmerksomhet 24/7

- Blodsukkeret påvirkes av **alt fra mat og aktivitet til stress, følelser, søvn og sykdom**, noe som gjør det krevende å holde kontroll hele døgnet.
- Pasienter må ta daglige valg rundt **medisinering, måltider og fysisk aktivitet**, og feilberegninger kan føre til akutte problemer som hypoglykemi (lavt blodsukker) eller hyperglykemi (høyt blodsukker).
- Jobbsituasjonen kan være utfordrende dersom arbeidstider, skiftarbeid eller stress påvirker blodsukkeret, og det kan være vanskelig å forklare behov for pauser til mat eller medisinering.

Hvordan kan teknologi hjelpe?

- **Kontinuerlige glukosemålere (CGM)** kan redusere stress hos pasienten ved å gi varsler om glukosesvingninger og gjøre det enklere å håndtere sykdommen i hverdagen.
  Digitale helseverktøy og apper kan hjelpe personer med å loggføre måltider, trening og medisiner for bedre kontroll.
- **Bedre tilgang til fjernkonsultasjoner med helsepersonell** kan gjøre det lettere for pasienter med begrenset mobilitet eller lang reisevei å få oppfølging.
- **Bruk av CGM i opplæringsøyemed i startfasen av sykdommen,** kan gjøre blodsukkersvingninger lettere å forstå. Dette kan være gunstig for alle med diabetes type 2, men kanskje særskilt for de som sliter med å ta til seg kunnskap om diabetesregulering på grunn av språkvansker eller andre utfordringer.

Erfaringer med eksisterende behandling

Hvor bra håndterer pasientene tilstanden med eksisterende metoder?

(*Metoder* kan være f.eks. legemidler, medisinsk utstyr, prosedyrer, rehabilitering, m.m. Hvis ingen behandlingstiltak er tilgjengelige, bør dette oppgis.)

Pasienter med diabetes type 2 har tilgang til flere behandlingsalternativer, men hvor godt de håndterer sykdommen avhenger av individuell oppfølging, forståelse av egen sykdom, og evne til å følge anbefalte tiltak. Behandlingen består fortrinnsvis av endring i levevaner, blodsukkermåling, medikamentell behandling og i noen tilfeller bruk av medisinsk utstyr.

Eksisterende behandlingstiltak Levevaner og egenbehandling**:**

- Første behandlingsvalg er **endring av kosthold, fysisk aktivitet og vektnedgang**, men mange opplever dette som utfordrende.
- Opplæringen er ofte mangelfull, og fastleger har begrenset kapasitet til å gi individuell veiledning.

- Mange pasienter har **lav helsekompetanse** og strever med å forstå hvordan mat, aktivitet og stress påvirker blodsukkeret.

Medikamentell behandling:

- **Tabletter (for eksempel metformin)** er førstevalget, men gir bivirkninger som mageproblemer og kvalme hos noen pasienter.
- **GLP-1-analoger (injeksjoner)** kan hjelpe med blodsukkerkontroll og vektnedgang, men kan være dyre og vanskelig tilgjengelige.
- **Insulinbehandling** brukes ved behov, men krever regelmessig blodsukkermåling og kan gi risiko for hypoglykemi (lavt blodsukker).

Blodsukkermåling:

- Noen pasienter må måle blodsukker flere ganger daglig med fingerstikk, noe som kan være smertefullt og upraktisk.
- Tradisjonell blodsukkermåling gir kun **øyeblikksbilder**, men sier ikke noe om blodsukkertrender (om det er på vei opp eller ned).
- Noen bruker **kontinuerlig glukosemåling (CGM)**, men ikke alle får dette dekket, spesielt pasienter med diabetes type 2 som ikke bruker insulin.

Hvor godt håndterer eksisterende behandling de mest utfordrende aspektene ved sykdommen?

Fordeler:

- **Tabletter er enkle å ta** og krever ikke mye oppfølging for mange pasienter.
- **Insulin gir god blodsukkerkontroll**, men krever tett oppfølging.
- **Tradisjonell blodsukkermåling er effektiv for de med stabilt blodsukker** og som ikke ønsker å ha utstyr festet på kroppen.

Ulemper:

- **Manglende informasjon om blodsukkertrender** – fingerstikkmålinger gir ikke en helhetlig oversikt.
- **Endringer av levevaner er krevende** – uten god oppfølging kan mange streve med å finne en varig løsning.
- **Insulinbehandling kan være krevende** – feil dosering kan føre til både høyt og lavt blodsukker.

Byrde av behandlingen i hverdagen

- **Avbrudd i arbeid og daglige aktiviteter**: Pasienter må ofte stoppe det de gjør for å måle blodsukker og ta medisiner.
- **Smerte ved fingerstikk**: Mange synes dette er ubehagelig, særlig ved hyppige målinger.
- **Usikkerhet rundt blodsukkernivået**: Pasienter vet ofte ikke om blodsukkeret er på vei opp eller ned, noe som kan føre til usikkerhet og over- eller underbehandling.
- **Begrensninger i sosialt liv**: Noen unngår sosiale situasjoner for å slippe å måle blodsukker eller ta insulin offentlig.

Økonomiske konsekvenser for pasienter og pårørende

- **Høye kostnader for glukosemåling**: Kostnaden kan bli høy for pasienten dersom de selv dekker kostnaden for CGM
- **Tap av inntekt**: Pasienter med dårlig regulert diabetes kan få sykefravær eller nedsatt arbeidsevne.
- **Kostnader ved komplikasjoner**: Dårlig regulert diabetes kan føre til følgesykdommer som krever omfattende behandling og rehabilitering.

Utfordringer med langtidsbruk av eksisterende behandling

- **Fingerstikk gir smerter og ubehag**, særlig for de som må måle ofte.
- **Insulin kan føre til vektøkning, særlig ved blodsukkersvingninger** og gir økt risiko for hypoglykemi.
- **Medikamentelle bivirkninger** som kvalme, fordøyelsesproblemer og lavt blodsukker kan påvirke livskvaliteten.

Hvor fungerer ikke eksisterende behandling optimalt?

- **Når pasienter trenger informasjon om hvor blodsukkeret er på vei** – fingerstikk gir kun øyeblikksbilder.

- **Når pasienter har utfordringer med endring av levevaner uten god veiledning** – mange med diabetes type 2 får lite oppfølging fra helsevesenet.

- **Når pasienter har behov for trygghet og mindre risiko for plutselige blodsukkersvingninger** – tradisjonelle målemetoder krever aktiv testing.

Hvordan kan kontinuerlig glukosemåling (CGM) forbedre behandlingen?

- **Mindre smerte** – færre fingerstikk.
- **Økt trygghet** – pasienter og pårørende kan følge med på glukosenivået i sanntid.
- **Bedre kontroll** – mulighet til å se hvordan glukosenivået utvikler seg over tid.
- **Redusert risiko for komplikasjoner** – bedre regulering gir færre sykehusinnleggelser og komplikasjoner på lang sikt.

Oppsummering

Personer med diabetes type 2 håndterer med varierende suksess dagens behandlingsmetoder. Endringer i levevaner er førstevalg, men mange får ikke god nok oppfølging til å lykkes. Blodsukkermåling er avgjørende, men tradisjonelle metoder gir kun øyeblikksbilder, noe som kan føre til usikkerhet og feiljusteringer av behandling.

For mange pasienter, spesielt de som bruker insulin, kan kontinuerlig glukosemåling (CGM) forbedre behandlingen betydelig ved å gi bedre oversikt over glukosetrender, redusere smerte ved fingerstikk og øke tryggheten i hverdagen. Pasienter med diabetes type 2 som har et behandlingsregime lik personer med type 1, risikerer episoder med hypoglykemi, og CGM kan redusere denne risikoen.

Er det grupper av pasienter som spesielt har vanskeligheter med å bruke eksisterende behandling?

Det er flere grupper av pasienter som har spesielle utfordringer med å bruke eksisterende behandling og utstyr for diabetes type 2. Disse utfordringene kan skyldes fysiske begrensninger, psykiske barrierer, sosial stigma eller andre helseproblemer.

Pasienter med vanskeligheter med å bruke utstyret

- **Personer med stikkevegring** – Noen har en sterk frykt for nåler og blod, noe som gjør daglige blodsukkermålinger og insulininjeksjoner svært stressende eller umulige.
- **Eldre med dårlig funksjonalitet i hendene eller nedsatte kognitive evner** – Redusert finmotorikk på grunn av leddgikt, skjelvinger eller nevropati gjør det vanskelig å bruke blodsukkermålere, stikke seg selv eller håndtere insulinpenner. Nedsatte kognitive evner som følge av alderdom eller demens, kan gi store utfordringer i å håndtere utstyret.
- **Svaksynte eller blinde** – Pasienter med synsnedsettelse har utfordringer med å lese måleresultater, dosere insulin og bruke små medisinske enheter. Mange trenger

spesialtilpassede hjelpemidler som talefunksjon eller app-integrerte målere.

- **Personer med funksjonshemming** – Pasienter med kognitive eller fysiske funksjonsnedsettelser kan ha problemer med å forstå og gjennomføre egenbehandling. Dette gjelder særlig de med utviklingshemming, lammelser eller manglende fingerferdighet.

Pasienter som kan oppleve sosial stigma eller ubehag ved å bruke utstyret offentlig

- **De som er ukomfortable med å måle blodsukker offentlig** – Noen pasienter kvier seg for å bruke utstyr på jobb, skole eller restauranter fordi det kan trekke oppmerksomhet eller vekke ubehag hos andre.
- **De som er sensitive for blod** – Noen pasienter (eller de rundt dem) tåler ikke å se blod, noe som kan gjøre tradisjonelle blodsukkermålinger problematiske.
- **Unge voksne og tenåringer** – Mange ungdommer vil unngå å skille seg ut sosialt og kan derfor hoppe over målinger eller insulininjeksjoner for å slippe å forklare seg.

Pasienter med spesielle sykdommer som gjør eksisterende behandling vanskelig

- **Pasienter med alvorlige hudproblemer eller allergier** – Noen kan ikke bruke insulinpumper eller sensorer på grunn av hudreaksjoner eller eksem.
- **Pasienter med nyresykdom** – Diabetesbehandling må ofte justeres fordi nyresvikt kan påvirke hvordan kroppen håndterer insulin og medisiner.
- **Pasienter med sjeldne genetiske sykdommer** – Noen har metabolske sykdommer som gjør at vanlige behandlingsmetoder for diabetes ikke fungerer optimalt.

Hvordan kan teknologi og tilpasninger hjelpe?

- **Sensorbaserte systemer (CGM)** reduserer behovet for fingerstikk og kan være til stor hjelp for dem med stikkevegring eller dårlig syn.
- **Insulinpenner med smart teknologi** kan gjøre det enklere for personer med motoriske utfordringer å dosere insulin.
- **Diskré måleutstyr og insulininjeksjonssystemer** kan gjøre det lettere for de som føler ubehag ved offentlig bruk.

Erfaringer med metoden som er under vurdering

a) For de med erfaring med den nye metoden eller metoden under vurdering: hvilken forskjell utgjorde det i livene deres?

Bruk av kontinuerlig glukosemåling (CGM) har gjort en betydelig forskjell i hverdagen til mange med diabetes type 2. Teknologien gir en bedre forståelse av blodsukkeret, mer presis egenbehandling og økt trygghet.

1. Hovedgrunner for å bruke CGM

- **Færre fingerstikk**: Mange opplever at hyppige fingerstikk er smertefulle, og CGM reduserer behovet for dette betraktelig.
- **Glukosetrender i sanntid**: Man ser om glukosen er på vei opp, ned eller stabilt, noe som gir mulighet for raskere og mer presise tiltak.
- **Bedre kontroll**: Personene kan lettere unngå høye og lave glukoseverdier ved å handle tidligere.
- **Økt trygghet**: Varslinger gir beskjed om farlige glukoseverdier, spesielt om natten eller under fysisk aktivitet.
- **Bedre egenbehandling**: CGM gir innsikt i hvordan mat, følelser, stress og aktivitet påvirker glukosenivået, noe som hjelper med å ta gode valg for sunnere levevaner.

2. Mål ved oppstart og oppnåelse

Mange pasienter setter seg følgende mål når de begynner med CGM:

- **Bedre langtidsblodsukker (HbA1c)**
- **Færre episoder med hyperglykemi**
- **Mindre hypoglykemier**

Tryggere netter med færre bekymringer for nattlige glukosesvingninger

Oppnåelse:

- Mange rapporterer **bedre HbA1c-verdier** etter å ha brukt CGM en periode.
- Hypoglykemier er **redusert**, ettersom varslinger gir mulighet til å forebygge alvorlig lav glukose.
- Mange føler seg tryggere på natten, spesielt de som tidligere har opplevd nattlige hypoglykemier.

Fordeler og ulemper sammenlignet med andre alternativer Fordeler:

- **Kontinuerlig overvåking** av glukosenivåer, både for pasienten og pårørende.
- **Mindre smerte** – færre fingerstikk.
- **Brukervennlighet** – sensorene sitter på kroppen i opptil 15 dager og er enkel i bruk.
- **Diskré måling** – kan sjekkes via telefon uten at andre legger merke til det.
- **Varslinger** – mulighet for tidlige tiltak før lavt eller høyt glukosenivå.

Ulemper:

- **Følelsen av alltid å ha noe på kroppen** – noen synes det er ubehagelig, og sykdommen føles mer synlig.
- **Stress med å følge med** – enkelte blir for opptatt av glukoseverdier og sjekker for ofte.
- **Hudirritasjon** – noen opplever reaksjoner på sensortapen.
- **Økonomi** – ikke alle får sensorer dekket, og det kan være en stor utgift.

Hvordan hjelper CGM med de vanskeligste aspektene ved diabetes type 2?

- **Bedre regulering**: CGM gir kontinuerlig informasjon om glukosenivået, slik at pasienten kan gjøre riktige tiltak i tide.
- **Mindre bekymring**: Pasienter slipper å gjette på hvordan glukosenivået utvikler seg.
- **Bedre oversikt ved stress, måltider og aktivitet**: Man kan se hvordan ulike faktorer påvirker glukosenivåene og justere deretter.
- **Reduserer usikkerhet**: Mange rapporterer at de føler seg mer selvsikre i egen behandling.

Symptomer som har forbedret seg og påvirkning på livskvalitet

- **Mindre tretthet**: Bedre glukoseregulering gir jevnere energinivåer.
- **Færre episoder med svimmelhet og hodepine**: Redusert forekomst av svingninger mellom høyt og lavt glukosenivå.
- **Økt mobilitet**: Mange føler seg tryggere på fysisk aktivitet.
- **Mindre angst og bekymring**: Både brukere og pårørende føler seg tryggere.

Begrensninger ved CGM

- **Kan gi falske varslinger** – noen ganger kan sensoren varsle for høyt eller lavt glukosenivå unødvendig.
- **Hudirritasjon** – enkelte brukere opplever kløe eller rødhet der sensoren festes.
- **Ikke alltid 100 % presis** – det kan være en liten tidsforsinkelse mellom sensorens målinger og faktisk blodsukker.

Økonomiske konsekvenser

- **Kostnader for pasienten**: Ikke alle med diabetes type 2 får CGM dekket, og utstyr kan bli dyrt.
- **Reisekostnader**: Noen må reise for å få tilgang til sensorer og opplæring.
- **Reduserte utgifter til teststrimler**: CGM-brukere trenger færre teststrimler, noe som kan spare penger på sikt.

Innvirkning på bruk av helsetjenester

- **Færre sykehusbesøk**: Bedre egenbehandling reduserer behovet for akutte innleggelser og legebesøk.
- **Mindre behov for fastlegeoppfølging**: Brukerne får bedre forståelse av sin egen sykdom og trenger mindre tett oppfølging.
- **Forebygging av komplikasjoner**: Jevnere blodsukker reduserer risikoen for langtidskomplikasjoner som nyresykdom og nevropati.

Påvirkning på pårørende

- **Økt trygghet**: Pårørende kan følge med på glukosenivået via delingsfunksjoner i appen.
- **Mindre bekymring for nattlige episoder**: Spesielt viktig for de som tidligere har hatt alvorlige hypoglykemier.
- **Bedre mulighet til å støtte pasienten**: Familie og venner kan hjelpe til med å tolke glukosetrender og gi råd.

Ivaretakelse av brukernes behov

- **CGM gir en mer helhetlig forståelse av glukosenivået og hvordan det påvirkes av levevaner.**
- **Teknologien gjør det enklere å ta gode valg i hverdagen og reduserer behovet for hyppige legebesøk.**
- **Mange rapporterer bedre livskvalitet, økt trygghet og bedre diabeteskontroll.**

Oppsummering

- CGM har gjort en stor forskjell for mange med diabetes type 2 ved å gi bedre innsikt i glukosetrender, færre fingerstikk og økt trygghet.
- Pasientene opplever færre høye og lave glukoseverdier, bedre langtidsblodsukker og større trygghet, spesielt om natten.
- De største utfordringene er følelsen av å alltid ha noe på kroppen, stress ved hyppig sjekking av verdier og økonomiske kostnader.
- Pårørende får økt trygghet og mulighet til å følge med på brukernes glukosenivå.
- CGM kan redusere behovet for helsetjenester og forebygge komplikasjoner, noe som gir besparelser både for brukeren og samfunnet.

b) For de uten erfaring med den nye metoden eller metoden under behandling, men som er klar over kliniske studier: hva er forventninger og begrensninger med metoden?

Forventninger og begrensninger med CGM for personer uten erfaring med metoden:

1. **Forventede fordeler:** Kliniske studier viser at CGM kan gi bedre glukosekontroll, færre hypoglykemier, økt trygghet og forbedret livskvalitet. Mange håper det vil gjøre egenbehandlingen enklere, redusere usikkerhet og gi bedre oversikt over hvordan mat, aktivitet og stress påvirker glukosenivået.

2. **Begrensninger:** Noen kan oppleve stress ved kontinuerlig overvåking, ubehag ved å ha en sensor på kroppen, eller tekniske utfordringer. Det er også usikkerhet rundt hvor stor effekt CGM har for alle pasientgrupper, spesielt de som ikke bruker insulin.

3. **Økonomiske aspekter:** Kostnadene kan være en barriere, særlig for pasienter som ikke får dekket CGM av helsevesenet. På den annen side kan færre sykehusbesøk og bedre glukosekontroll redusere langsiktige kostnader knyttet til diabeteskomplikasjoner.

4. **Påvirkning på helsetjenester:** Bedre egenbehandling kan redusere behovet for lege- og spesialistbesøk, færre akutte sykehusinnleggelser og mindre bruk av andre helsetjenester.

5. **Effekt på pårørende:** CGM kan gi trygghet til pårørende ved at de kan følge med på glukoseverdiene ved behov. Dette er spesielt viktig for eldre, personer med gjentatte hypoglykemier eller de som har vanskeligheter med egenbehandling.

Hvilke grupper av pasienter kan ha mest nytte av metoden under vurdering?

Pasientgrupper med diabetes type 2 som kan ha mest nytte av kontinuerlig glukosemåling (CGM)

Kontinuerlig glukosemåling (CGM) kan være en verdifull teknologi for flere grupper av pasienter med diabetes type 2, spesielt de som har utfordringer med eksisterende behandlingsalternativer eller som trenger bedre innsikt i glukosereguleringen.

Diabetesforbundet har, basert på vår innsikt og våre erfaringer, definert hvilke grupper med type 2 vi mener bør få tilgang på CMG: Diabetesforbundet mener: Kontinuerlig vevsglukosemåling ved diabetes (CGM) ved diabetes type 2

Pasienter med få eller ingen gode behandlingsalternativer

- **Pasienter med stikkevegring eller motoriske utfordringer** – CGM kan redusere behovet for hyppige fingerstikk, noe som er nyttig for dem som har fobi for nåler eller dårlig håndfunksjon.
- **Pasienter med synshemninger** – Svaksynte eller blinde kan ha utfordringer med tradisjonelle blodsukkermålere, og CGM med lydvarsler kan være et bedre alternativ.
- **Eldre med kognitiv svikt eller demens** – De kan ha vanskelig for å følge opp egen måling og medisinering. CGM kan hjelpe pårørende og helsepersonell med å overvåke glukosenivået og forebygge farlige glukosesvingninger.

Pasienter som bruker insulin i mangeinjeksjonsbehandling (MDI)

- CGM gir kontinuerlig innsikt i hvordan **måltider, stress, følelser, søvn og aktivitet påvirker glukosenivået**, noe som kan forbedre insulindoseringen.
- Redusert risiko for **hypoglykemi (lavt blodsukker)**, spesielt om natten. CGM kan varsle pasienten eller pårørende om kritiske glukosefall.
- **Mer presis behandlingstilpasning**, da pasienter kan justere insulindoser basert på reelle målinger fremfor tilfeldige punktmålinger.

Pasienter med tilbakevendende hypoglykemier som bruker 1–2 doser langtidsvirkende insulin

- **Hypoglykemi kan være farlig**, spesielt for eldre eller personer med hjerte- og karsykdommer. CGM kan varsle om fallende glukosenivå og forhindre alvorlige episoder.
- Pasienter med **hypoglykemisk uvitenhet** (manglende evne til å merke lavt blodsukker) vil ha stor nytte av CGM med trendpiler og alarmer.
- Kan bidra til tryggere behandling for dem som **bor alene og ikke har noen til å hjelpe ved hypoglykemi**.

Kortvarig bruk av CGM

- **Ved opplæring og motivasjon til endringer av levevaner**
  - Pasienter kan **se i sanntid hvordan kosthold og aktivitet påvirker glukosenivået**, noe som kan øke forståelsen og motivasjonen for sunne vaner.
  - Gir bedre grunnlag for individuell tilpasning av kosthold og aktivitetsrutiner.
  - Kan være spesielt nyttig for **nydiagnostiserte** som må lære hvordan kroppen reagerer på ulike matvarer og situasjoner.
- **Ved utredning av utilfredsstillende glukoseregulering**
  - CGM kan vise **når på døgnet og i hvilke situasjoner glukosen er for høyt eller lavt**, og dermed hjelpe helsepersonell med å skreddersy behandlingen.
  - Pasienter som sliter med **uforutsigbare glukosesvingninger**, eller der faste blodsukkermålinger ikke gir et klart bilde av reguleringen, kan ha stor nytte av CGM.

2. Ytterligere informasjon

Vennligst oppgi ekstra informasjon dere tror kan være til hjelp for de som gjennomfører metodevurderingen (f.eks. sosiale eller etiske aspekter).

Sårbare grupper med lav helsekompetanse, eldre og personer med språkutfordringer møter ofte betydelige utfordringer i håndteringen av diabetes type 2. Disse barrierene kan føre til dårligere sykdomskontroll, høyere risiko for komplikasjoner og økt belastning på både pasienten og helsevesenet.

Personer med lav helsekompetanse Hva er utfordringen?

- Begrenset forståelse av sykdommens alvorlighet og konsekvenser kan føre til dårlig oppfølging av behandling.
- Manglende kunnskap om hvordan kosthold, aktivitet og medisiner påvirker blodsukkeret.
- Vansker med å tolke blodsukkermålinger, medisinanvisninger eller helseråd fra leger.
- Større risiko for å følge feilinformasjon fra utrygge kilder, som sosiale medier eller bekjente.

Hvordan kan det løses?

- Enkle og visuelle forklaringer fra helsepersonell.
- Bruk av helseapper og digitale løsninger med lettforståelig språk og påminnelser.
- Større satsing på helseinformasjon tilpasset ulike kompetansenivåer.

Eldre pasienter Hva er utfordringen?

- Mange eldre har **flere kroniske sykdommer**, som hjertesykdom og demens, noe som gjør behandlingen komplisert.
- **Nedsatt syn, hørsel og motorikk** kan gjøre det vanskelig å måle blodsukker, bruke insulinpenner eller forstå instruksjoner.
- **Ensomhet og redusert sosial støtte** kan føre til lav motivasjon for å følge opp

behandlingen.
- Noen eldre spiser **for lite eller for uregelmessig**, noe som øker risikoen for hypoglykemi.

Hvordan kan det løses?

- Tilpasset teknologi, som **taleassisterte målere og enklere utstyr** for de med dårlig motorikk.
- Styrket samarbeid med pårørende og hjemmebaserte helsetjenester.
- Individuelle tilpasninger i behandlingen for å gjøre den enklere og tryggere.

Personer med språkutfordringer (innvandrere og minoriteter) Hva er utfordringen?

- Vansker med å forstå helsepersonell, medisinske instrukser og pakningsvedlegg på medisiner.
- Kulturelle forskjeller i kosthold og helseforståelse kan gjøre det utfordrende å følge vanlige behandlingsråd.
- Mange innvandrere har lav helsekompetanse og begrenset tilgang til fastlege eller spesialisthelsetjenester.

Hvordan kan det løses?

- Økt bruk av **tolketjenester og helseinformasjon på flere språk**.
- Tilpassede kostholdsråd som tar hensyn til kulturelle mattradisjoner.
- Bedre tilgjengelighet av helsetjenester i områder med høy innvandrerandel.

Økonomisk og sosialt vanskeligstilte grupper Hva er utfordringen?

- Sunn mat, medisiner og behandlingsutstyr kan være for dyrt.
- Mange sliter med **ustabile boforhold, psykiske lidelser eller rusproblemer**, noe som gjør det vanskelig å prioritere egen helse.
- Mangel på tilgang til fastlege eller diabetesoppfølging.

Hvordan kan det løses?

- Større offentlig støtte for rimeligere medisiner og utstyr.
- Tilpassede tiltak for personer med psykiske lidelser eller rusutfordringer.
- Lavterskeltilbud som **diabetessykepleiere på helsestasjoner eller mobile helsetjenester**.

Oppsummering

Sårbare grupper som eldre, personer med lav helsekompetanse, språkutfordringer og økonomiske utfordringer møter større hindringer i diabetesbehandling. Dette kan føre til dårligere sykdomsmestring, høyere risiko for komplikasjoner og økt press på helsevesenet. Tilpasset teknologi, bedre helseinformasjon og sterkere støtteordninger er nøkkelen til bedre håndtering av diabetes i disse gruppene.

Hovedbudskap

I maks fem punkter, oppgi de viktigste poengene i skjemaet dere vil fremheve.

Økt forståelse av glukoseregulering og bedre glukosekontroll – CGM gir innsikt i glukosetrender, reduserer behovet for fingerstikk og hjelper med å unngå høye/lave glukoseverdier.

Økt trygghet – Varslinger og trendpiler gir mulighet for tidlige tiltak, spesielt om natten, under aktivitet og i forbindelse med måltider, noe som reduserer bekymring både for personen med diabetes og pårørende.

Forbedret livskvalitet – Færre symptomer som tretthet og svimmelhet, mer stabil energi, og bedre mulighet til å tilpasse kosthold og aktivitet.

Økonomiske og praktiske utfordringer – CGM er kostbart for de som dekker det selv, og kan føre til økt klasseskille i helsetjenesten. Fra et brukerperspektiv er det vanskelig å forstå hvorfor dette ikke dekkes av det offentlige da kostnadene i mange tilfeller er sammenlignbare, og CGM har vist seg å være et kostnadseffektivt alternativ.

Mindre bruk av helsetjenester – Bedre egenbehandling reduserer behovet for legebesøk, sykehusinnleggelser og forebygger langtidskomplikasjoner.

Appendix 11: Progress log

LOG	Date/processing time
Proposal for topic sent / horizon scanning alert published on: nyemetoder.no	NA
Commission given by the Ordering Forum in the national system	21.10.2024
Request for recruiting experts sent by NOMA	20.11.2024 – previously recruited experts contacted (4 out of 5 accepted) 22.11.2024 – user representatives contacted 09.12.2024 – additional experts contacted (diabetes nurse and family health specialist)
Recruitment of experts and users completed	10.01.2025
Kick-off meeting held including establishing of PICO	14.01.2025
Need for further clarifications or other factors causing delays (specify in text, including waiting time to obtain necessary data from collaborators)*	Meeting with previously recruited experts, where the need for additional expertise was expressed, 04.12.2024 Final determination of PICO at meeting on 14.01.2025
Project plan published	16.06.2025
First draft of the report sent to the external expert group	10.11.2025
Rapport completed by NOMA	11.12.2025
Processing time at NOMA (days)	331 days (from PICO was finally determined)
HTA sent to commissioner / received by the Secretariat for “Nye metoder”	
*The report has been accepted by the Ordering Forum for “Nye metoder” and forwarded to the Regional Health Authorities for decision	
*Decision by the Decision Forum for “Nye metoder”	

NYE METODER

Saksnummer: 020-26

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder
Dato:	08.01.2026

Brukerstemmen i Nye metoder 2025 – oppsummering og oppfølging av innspill. Notat fra sekretariatet.

Hva saken omhandler i korte trekk

Nye metoder arrangerte i november 2025 seminaret Brukerstemmen i Nye metoder i samarbeid med Kreftforeningen og FFO. Seminaret var rettet mot pasient- og brukerorganisasjoner. På agendaen sto blant annet ny prioriteringsmelding, brukermedvirkning i Nye metoder, Sykehusinnkjøps arbeid med prisforhandlinger og kommunikasjon i systemet. Viktige innspill fra deltakerne handlet om økt brukermedvirkning i metodevurderinger og mer forståelig kommunikasjon om prosessene i Nye metoder, inkludert bedre begrunnelser for beslutninger.

Bestillerforum orienteres her om innspillene som kom og bes om å vurdere videre oppfølging.

Bakgrunn for saken

Seminaret Brukerstemmen i Nye metoder ble første gang arrangert i 2019. Planen var å arrangere et slikt møte årlig, men pandemien satte en stopper for dette i årene som fulgte. I stedet ble det utarbeidet en webinar-serie om de ulike prosessene i Nye metoder.

I forbindelse med evalueringen av Nye metoder, ba Beslutningsforum i 2023 om at det skulle arrangeres et årlig seminar for pasientorganisasjoner. Det ble også etablert en dialogarena for brukermedvirkning, som består av FFO, Kreftforeningen, de fire brukerrepresentantene i Nye metoder, Direktoratet for medisinske produkter (DMP) og sekretariatet. Dialogarenaen har planlagt og gjennomført Brukerstemmen hvert år siden 2023, sist i november 2025.

Saksfremstilling

Ny prioriteringsmelding var et av temaene i Brukerstemmen. Som oppfølging av meldingen, har Nye metoder fått flere oppdrag. Blant annet har Helse og omsorgsdepartementet gitt oppdrag om at representanter fra Kreftforeningen og FFO skal delta i Beslutningsforum som observatører med tale og forslagsrett. Det er også gitt et oppdrag om å jobbe med kommunikasjon rundt begrunnelsene til beslutninger for å øke tilliten og legitimiteten til systemet (oppdrag «Tillit og legitimitet»).

Brukermedvirkning i Nye metoder i dag og arbeidet til Sykehusinnkjøp i Nye metoder var andre tema. Leder av Bestillerforum var til stede i møtet og deltok i innlegg og panelsamtaler.

I møtet kom det opp flere forslag og innspill til videreutvikling av brukermedvirkningen i Nye metoder Oppsummert kom det følgende hovedinnspill:

- Det ble etterlyst brukermedvirkning i flere metodevurderinger. DMP opplyste i møtet at de har innhentet brukerinnspill i åtte metodevurderinger i 2025, og har planer om å ligge på samme nivå i 2026.

- Det ble pekt på behov for enklere og tydeligere kommunikasjon i Nye metoder: Mer klarspråk, enklere forklaringer av prosesser og statuser og tydeligere begrunnelser av beslutninger.
- Brukerrepresentantene i Bestillerforum og Beslutningsforum pekte på at FFO og Kreftforeningen burde være representert i Bestillerforum, ikke bare i Beslutningsforum.

Dialogarenaen har i etterkant av møtet diskutert innspillene og har særlig vektlagt:

- Brukermedvirkning i flere metodevurderinger vurderes som viktig for å sikre reell brukermedvirkning.
- Kommunikasjon, språk og begrunnelser er viktige tiltak som bør løftes.
    - Dette vil bli fulgt opp i arbeidet med oppdraget «Tillit og legitimitet»
- Kreftforeningen og FFO ønsker å få erfaringer med deltakelse i Beslutningsforum før eventuell deltakelse i Bestillerforum vurderes.

Til drøfting

Bestillerforum bes om å drøfte videre oppfølging av innspillene som kom i Brukerstemmen 2025.

Vedlegg

- Brukerstemmen i Nye metoder 2025 - oppsummering

Brukerstemmen i Nye metoder 2025 – oppsummering

Seminar for pasient- og brukerorganisasjoner

Dato og tidspunkt: 7. november kl. 10:00 - 14:30
Sted: Christiania Qvartalet Møtesenter, Grev Wedels Plass
Arrangør: Nye metoder i samarbeid med Kreftforeningen og FFO

Kort oppsummering

Nærmere 60 personer var samlet da Nye metoder, Kreftforeningen og FFO arrangerte Brukerstemmen i Nye metoder 2025. På agendaen sto blant annet ny prioriteringsmelding, brukermedvirkning i Nye metoder, Sykehusinnkjøps arbeid med prisforhandlinger og kommunikasjon i systemet.

Viktige innspill fra deltakerne handlet om økt brukermedvirkning i metodevurderinger og mer forståelig kommunikasjon om prosessene i Nye metoder, inkludert bedre begrunnelser for beslutninger.

Innspill og forslag til tiltak som kom opp i møtet

Brukermedvirkning i metodevurderinger

Flere kom med innspill om behovet for brukermedvirkning i flere av metodevurderingene til DMP. DMP opplyste at de hadde brukermedvirkning i åtte saker i 2025 og har planer om å holde det på samme nivå fremover.

Kontakt mellom brukerrepresentanter i Nye metoder og organisasjonene

Innspill fra brukerorganisasjoner om at de ønsker å bli kontaktet om aktuelle saker for å kunne gi innspill og få informasjon om at en metode skal behandles i Bestillerforum og Beslutningsforum. Brukerrepresentanten ga innspill om at de ønsker å bli kontaktet av organisasjonene. Det kom også ønske om at Nye metoder i enkelte utvalgte saker – der prosessen trekker ut i tid eller det går mot en vanskelig beslutning – kan ta kontakt med relevant brukerorganisasjon. Hensikten er å bidra til bedre forståelse av beslutningene og sikre at organisasjonene kan formidle informasjon videre til sine medlemmer (innspillet kom også opp i 2024).

Klarspråk og bedre kommunikasjon

- Generelt behov for å bruke klarspråk der det er mulig.
- Tydeligere statuser og forklaringer om hva som er prosessen videre i enkeltsaker på metodesidene.
- Mer forståelige beskrivelser av prosessene og forklaringer av sentrale begreper.
- Ønske om å bruke case/eksempel på neste seminar istedenfor prosesskart for å forklare systemet.
- Bedre ivaretakelse av pasientperspektiv i tekstene.

Begrunnelser for beslutninger

- Bedre begrunnelser for beslutninger som viser om det er effekt, pris eller usikkerhet som ligger bak et nei. Pasientene må settes i stand til å forstå hvorfor en metode ikke innføres. Det blir da også enklere for pasientorganisasjoner å forstå og forklare sine medlemmer bakgrunnen for beslutningen. Når begrunnelsen er tydelig, øker forståelsen og tilliten.
- Forslag om å inkludere et kort og forståelig sammendrag av nytten av behandlingen.
- Behov for bedre forklaring av hva som skjer når en metode får nei og det bes om videre forhandling.
- Ønske om bedre informasjon om status for metoder som har fått nei, og hva videre løp innebærer.
- Det settes pris på informasjon om når en metode eventuelt kan tas i bruk – skaper forutsigbarhet.

Andre innspill

- Ønske om mer klarhet i hvem som gjør hva i Nye metoder, og at kommunikasjonen er samstemt på tvers av aktører.
- Innspill om at brukerrepresentanter bør delta i skrivegruppen for oppdraget om legitimitet og tillit.
- Forslag om at også FFO og Kreftforeningen bør være representert i Bestillerforum.
- Ønske om å beskrive og synliggjøre nyhetsbrevene bedre, og informere om hva slags informasjon man får og hvor ofte de sendes ut. Behov for enklere og mer tilgjengelig påmelding til nyhetsbrevene.

Deltakelse og møteform

Sekretariatet har notert noen erfaringer om møteform og deltakelse.

- 49 personer fra pasient- og brukerorganisasjoner deltok i møtet. Totalt var det 57 deltakere i møtet inkludert aktørene og sekretariatet. Dette er en stor økning fra i 2024.
- Etter erfaring fra 2024, ble det i varslet tidligere om dato. Dato ble avklart med leder av Bestillerforum etter å ha sjekket mulige kollisjoner med alle de fire regionale brukerutvalgene. «Hold av dagen» ble lagt ut og delt i uke 20 (12.05.2025).
- Foreløpig program med hovedtema ble lagt ut i uke 37 (11.09.2025) – påmelding og foreløpig agenda.
- Sekretariatet sendte ut invitasjon til representanter for alle pasient- og brukerorganisasjoner sekretariatet har oversikt over, i tillegg til at FFO og Kreftforeningen har informert om arrangementet i sine kanaler. Sekretariatet har også sendt invitasjon til alle medlemmer av de regionale brukerutvalgene via nasjonal koordinator for brukerutvalgene.
- Sekretariatet opplever at det betyr mye for FFO, Kreftforeningen og de andre organisasjonene å få møte Nye metoder representert ved leder av Bestillerforum for å diskutere og gi innspill til brukermedvirkning.
- Det var mye engasjement i salen og det kom mange innspill.
- Det er en fordel at leder av Bestillerforum (eller en annen sentral representant for Nye metoder) er til stede under hele møtet for å kunne svare på spørsmål og ta imot det som kommer av innspill. Det bør også være en representant fra alle aktører.

Evaluering av møtet fra deltakerne

Det ble sendt ut en spørreundersøkelse til alle påmeldte etter møtet. Det kom inn 14 svar på evalueringen. Se eget vedlegg.

Kort oppsummering av evalueringen:

Det er enighet om at temaene under møtet var relevante. Det kom tilbakemelding om at brukermedvirkning i Nye metoder og brukerrepresentantenes erfaringer var spesielt interessant.

Det er kommet flere innspill til relevante tema for neste års Brukerstemmen:

- Mer informasjon om Bestillerforum, Beslutningsforum og metodevurderinger.
- Presentere case og eksempler som viser hvordan en sak går igjennom prosessen med tanke på innspill og brukermedvirkning, samt vurderinger som gjøres.
- Prosess og erfaring med HTAR

NYE METODER

Saksnummer: 021-26

Eventuelt