

### Innkalling til møte i Bestillerforum for nye metoder

**Sted:** Fysisk møte på Grev Wedels plass i Oslo. Mulighet for digital deltakelse.

**Tidspunkt:** Mandag 23 januar kl. 13:00- 14:30

**Deltakere:** Helse Midt-Norge RHF v/Leder i Bestillerforum, fagdirektør Björn Gustafsson  
Helse Sør-Øst RHF v/ Fungerende fagdirektør Lars Eikvar  
Helse Vest RHF v/Fagdirektør Bjørn Egil Vikse  
Helse Nord RHF v/ Fagdirektør Geir Tollåli  
Helsedirektoratet v/ Seniorrådgiver Ingvild Grendstad  
Helsedirektoratet v/ Seniorrådgiver Hege Wang  
Folkehelseinstituttet v/ Avdelingsdirektør Martin Lerner  
Folkehelseinstituttet v/ Avdelingsdirektør Kjetil G. Brurberg  
Statens legemiddelverk v/ Seniorrådgiver Camilla Hjelm  
Statens legemiddelverk v/ Seniorrådgiver Hilde Røshol  
Statens legemiddelverk v/ Seniorrådgiver Kirsti Hjelme  
Direktoratet for strålevern og atomsikkerhet v/ Fagdirektør Eva Friberg  
Sykehusinnkjøp HF, v/ Avdelingsleder Runar Skarsvåg  
Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler v/ Fagsjef Asbjørn Mack  
Helse Sør-Øst RHF, v/ Prosjektdirektør Ole Tjomsland  
Helse Vest RHF v/ Rådgiver Marianne Saugestad  
Helse Nord RHF v/ Rådgiver Hanne Husom Haukland  
Helse Midt-Norge RHF v/ Seniorrådgiver Gunn Fredriksen  
Brukerrepresentant Øystein Kydland  
Brukerrepresentant Henrik Aasved

**Kopi:** Ragnhild Woll, fagdirektørsekretariatet, Helse Sør Øst RHF  
Barbra Schjoldager Frisvold, Sekretariatet Nye metoder  
Ellen Nilsen, Sekretariatet Nye metoder  
Helene Örthagen, Sekretariatet Nye metoder  
Karianne Mollan Tvedt, Sekretariatet Nye metoder  
Michael Vester, Sekretariatet Nye metoder

### Agenda:

Velkommen v/leder av Bestillerforum for nye metoder, fagdirektør Björn Gustafsson.

| Saksnummer | Sakstittel                                                                                                                                                                                                                                                                            | Type sak                |
|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| Sak 001-23 | Protokoll fra møte 12 desember 2022.                                                                                                                                                                                                                                                  | <i>Til godkjenning.</i> |
| Sak 002-23 | Forslag: ID2023_001 Anakinra (Kineret) til behandling av autoinflammatorisk perikarditt som ikke responderer adekvat på behandling med kolsisin og glukokortikoider, og som har residivert gjentatte ganger på denne behandling, eller ved forsøk på nedtrapping av glukokortikoider. | <i>Til drøfting.</i>    |
| Sak 003-23 | Forslag: ID2023_002 Dalbavancin (Xydalba) til behandling av akutte bakterielle infeksjoner i hud og hudstruktur (ABSSI, acute bacterial skin and skin structure infections).                                                                                                          | <i>Til drøfting.</i>    |

## NYE METODER

|            |                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                      |
|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| Sak 004-23 | Forslag: ID2023_003 Individuelle kostanbefalinger basert på biokjemiske analyser og ernæringsanalyser som behandling ved schizofreni og autismespekterforstyrrelser.                                                                                                                  | <i>Til drøfting.</i> |
| Sak 005-23 | Forslag: ID2023_004 Mupirocin nesosalve som forebyggende behandling av postoperative infeksjoner ved protesekirurgi i knær og hofter.                                                                                                                                                 | <i>Til drøfting.</i> |
| Sak 006-23 | Forslag: ID2023_005 Nivolumab i kombinasjon med ipilimumab og to doser kjemoterapi som førstelinjebehandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft til PDL1-negative pasienter med plateepitelcarcinom. Subgruppeanalyse.                                                          | <i>Til drøfting.</i> |
| Sak 007-23 | Metodevarsel: ID2023_007 Krisantaspase som del av et kjemoterapeutisk regime til behandling av akutt lymfoblastisk leukemi (ALL) og lymfoblastlymfom (LBL) hos voksne og barn som har utviklet hypersensitivitet for eller stille inaktivering av asparaginase fra E. coli-bakterier. | <i>Til drøfting.</i> |
| Sak 008-23 | Metodevarsel ID2023_008 Pirtobrutinib som monoterapi til behandling av voksne med residiverende eller refraktært mantelcellelymfom som tidligere har fått behandling med en Brutons tyrosinkinasehemmer.                                                                              | <i>Til drøfting.</i> |
| Sak 009-23 | Metodevarsel ID2023_009 Tocilizumab (RoActemra) for å bremse nedgangen i lungefunksjon hos voksne med systemisk sklerose-assosiert interstitiell lungesykdom.                                                                                                                         | <i>Til drøfting.</i> |
| Sak 010-23 | Oppdrag: ID2020_110 Azacitidin (Onureg) til behandling av voksne pasienter med akutt myelogen leukemi (AML). Forslag om endring av løp. Innspill fra firma og notat fra Sekretariatet for nye metoder.                                                                                | <i>Til drøfting</i>  |
| Sak 011-23 | Oppdrag: ID2022_131 Robotassistert kirurgi til bruk ved prostatektomi. Folkehelseinstituttet formidler innspill fra fageksperter og ber om føringer. Notat fra Folkehelseinstituttet.                                                                                                 | <i>Til drøfting.</i> |
| Sak 012-23 | Oppdrag: ID2020_028 Somapacitan (Sogroya) til hormonsubstitusjonsbehandling ved veksthormonmangel hos voksne (AGHD), barn og ungdom – Aldersutvidelse og endring av oppdrag. Notat fra sekretariatet og Statens legemiddelverk.                                                       | <i>Til drøfting.</i> |
| Sak 013-23 | Oppdrag: ID2022_102 og ID2022_066 Zanubrutinib (Brukinsa) til kronisk lymfatisk                                                                                                                                                                                                       | <i>Til drøfting.</i> |

## NYE METODER

|            |                                                                                                                                                                                     |                         |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
|            | leukemi (KLL). Forslag til endring av oppdrag. Notat fra Statens legemiddelverk.                                                                                                    |                         |
| Sak 014-23 | Oppdrag: ID2019_111 Fenfluramin (Fintepla) til behandling av epileptiske anfall assosiert med Dravets syndrom (DS) hos pasienter fra og med 2 år. Innspill fra pasientorganisasjon. | <i>Til orientering</i>  |
| Sak 015-23 | Innspill fra pasienter og pårørende til metoder innen brystkreft. Notat fra sekretariatet.                                                                                          | <i>Til orientering.</i> |
| Sak 016-23 | Presisering av navn på metoder og oppdrag fra Bestillerforum: ID2021_116 og ID2021_108. Notat fra Statens legemiddelverk og Sekretariatet for Nye metoder.                          | <i>Til orientering.</i> |
| Sak 017-23 | Publisering av dokumenter i Nye metoder. Åpenhet og beskyttelse av taushetsbelagt informasjon – status og tiltak. Notat fra sekretariatet.                                          | <i>Til drøfting</i>     |
| Sak 018-23 | Oppfølging av oppdrag fra HOD etter Evalueringen.                                                                                                                                   | <i>Til drøfting.</i>    |
| Sak 019-23 | Eventuelt                                                                                                                                                                           |                         |

# Bestillerforum for nye metoder

## 12.12.2022.

man. 12 desember 2022, 14.00 - 15.30

Digitalt møte

### Deltakere

Björn Gustafsson, Bjørn Egil Vikse, Geir Tollåli, Lars Eikvar, Ingvild Grendstad, Hege Wang, Martin Lerner, Kirsti Hjelme, Hilde Røshol, Asbjørn Mack, Øystein Kydland, Gunn Fredriksen, Hanne Husom Haukland, Marianne Saugestad, Ole Tjomsland, Henrik Aasved, Ellen Nilsen, Michael Vester, Karianne Mollan Tvedt, Helene Orthagen, Barbra Schjoldager Frisvold, Ingvild Klevan

### Møteprotokoll

#### Sak 202-22 Protokoll fra møte 21. november 2022. Til godkjenning.

##### Beslutning

Protokoll fra møtet 21.11.2022 ble godkjent.

#### Sak 203-22 Forslag: ID2022\_134 Upadacitinib (Rinvoq) til beh av Aksial spondyloartritt (AS) inkl ikke-radiografisk aksial spondyloartritt (nr-axSpA) og radiografisk aksial spondyloartritt (axSpA) hos voksne. Revurdering av ID2020\_081. Til drøfting.

Leverandør viser ikke til ny pris eller nye kliniske data i forslaget. JAK-hemmeren tofacitinib (Xeljanz), ID2021\_093, er besluttet innført av Beslutningsforum for nye metoder 18.10.2022 til aktuell pasientgruppe, og er også et relevant sammenligningsalternativ.

##### Beslutning

Bestillerforum for nye metoder viser til beslutningen i ID2020\_081 om at Sykehusinnkjøp HF bes gjenoppta forhandlingene med leverandør. En revurdering av ID2020\_081 forutsetter lavere pris for upadacitinib (Rinvoq).

#### Sak 204-22 Forslag: ID2022\_141 Normalt humant immunglobulin (Xembify) som substitusjonsbehandling ved primært immunsviktsyndrom eller hypogammaglobulinemi. Til drøfting.

##### Beslutning

Et prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF for normalt humant immunglobulin (Xembify) som substitusjonsbehandling ved primært immunsviktsyndrom eller hypogammaglobulinemi.

#### Sak 205-22 Metodevarsel: ID2022\_138 Topikal oksygenterapi til behandling av kroniske diabetiske fotsår eller andre ikke-helende sår (eks. på produkt Natrox® Oxygen Therapy). Til drøfting.

##### Beslutning

Bestillerforum for nye metoder gir ikke oppdrag om nasjonal metodevurdering av topikal oksygenterapi til behandling av kroniske diabetiske fotsår eller andre ikke-helende sår. Bestillerforum oppfordrer helseforetak som vurderer å ta metoden i bruk å gjennomføre en mini-metodevurdering.

#### Sak 206-22 Metodevarsel: ID2022\_139 Skylling med antibiotika i operasjonssår for å forebygge infeksjon. Til drøfting.

Nasjonal faglig retningslinje for bruk av antibiotika i sykehus har ingen anbefalinger om skylling eller annen lokal administrasjon av antibiotikum for profylakse ved kirurgiske inngrep.

##### Beslutning

Bestillerforum for nye metoder gir ikke oppdrag om nasjonal metodevurdering.

---

## **Sak 207-22 Metodevarsel: ID2022\_140 Håndholdt EKG for diagnostikk av atrieflimmer hos voksne (eks. på produkt KardiaMobile). Til drøfting.**

### **Beslutning**

En forenklet metodevurdering (løp D, kartlegging) utføres ved Folkehelseinstituttet for å kartlegge ulike CE-merkede produkter i kategorien bærbart EKG-utstyr. Kartleggingen skal ha fokus på diagnostikk av atrieflimmer, og inkludere tidsbruken til helsetjenesten for å vurdere data fra de ulike produktene. Kartleggingen skal brukes som bestillingsstøtte i vurderingen av behov for og innretningen av en eventuell metodevurdering.

---

## **Sak 208-22 Metodevarsel: ID2022\_142 Poliheksanid til behandling av Acanthamoeba keratitis. Til drøfting.**

### **Beslutning**

En forenklet metodevurdering (løp D) med en vurdering av effekt og sikkerhet gjennomføres ved Statens legemiddelverk for poliheksanid til behandling av Acanthamoeba keratitis. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

---

## **Sak 209-22 Metodevarsel: ID2022\_143 Ravulizumab (Ultomiris) til behandling av voksne pasienter med neuromyelitis optica spektrumforstyrrelse (NMOSD) som er positive for antistoffer mot akvaporin-4. Til drøfting.**

Ekulizumab (Soliris), ID2019\_043 er ikke innført og er derfor ikke et relevant sammenligningsalternativ.

### **Beslutning**

En hurtig metodevurdering (løp C) med vurdering av effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet gjennomføres ved Statens legemiddelverk for ravulizumab (Ultomiris) til behandling av voksne pasienter med neuromyelitis optica spektrumforstyrrelse (NMOSD) som er positive for antistoffer mot akvaporin-4. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

---

## **Sak 210-22 Metodevarsel: ID2022\_144 Mirikizumab til behandling av voksne med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt. Til drøfting.**

### **Beslutning**

En forenklet metodevurdering (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for mirikizumab til behandling av voksne med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

---

## **Sak 211-22 Metodevarsel: ID2022\_145 Bimekizumab (Bimzelx) til behandling av aktiv ikke-radiologisk aksial spondyloartritt og ankyloserende spondylitt. Til drøfting.**

### **Beslutning**

En forenklet metodevurdering (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for bimekizumab (Bimzelx) til behandling av aktiv ikke-radiologisk aksial spondyloartritt og ankyloserende spondylitt. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

---

## **Sak 212-22 Metodevarsel: ID2022\_146 Bimekizumab (Bimzelx) til behandling av voksne med aktiv psoriasisartritt. Til drøfting.**

### **Beslutning**

En forenklet metodevurdering (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for bimekizumab (Bimzelx) til behandling av voksne med aktiv psoriasisartritt. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

---

## **Sak 213-22 Metodevarsel: ID2022\_147 Glofitamab til behandling av voksne med residiverende / refraktært diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) etter to eller flere tidligere systemiske behandlingslinjer. Til drøfting.**

### **Beslutning**

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for glofitamab til behandling av voksne med residiverende / refraktært diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) etter to eller flere tidligere systemiske behandlingslinjer. Det er ønskelig at leverandør leverer dokumentasjon til det nordiske

---

**Sak 214-22 Metodevarsel: ID2022\_148 Niraparib og abirateron i kombinasjon med prednison eller prednisolon til behandling av voksne med metastatisk kastrasjonsresistent prostatakreft (mCRPC). Til drøfting.**

**Beslutning**

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for niraparib og abirateron i kombinasjon med prednison eller prednisolon til behandling av voksne med metastatisk kastrasjonsresistent prostatakreft (mCRPC). Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

---

**Sak 215-22 Metodevarsel: ID2022\_149 Futibatinib til tidligere behandlet kolangiokarsinom (gallegangskreft) med fibroblast vekstfaktor-reseptor 2 (FGFR 2) fusjon eller rearrangering. Til drøfting.**

**Beslutning**

En forenklet metodevurdering (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for futibatinib til tidligere behandlet kolangiokarsinom (gallegangskreft) med fibroblast vekstfaktor-reseptor 2 (FGFR 2) fusjon eller rearrangering. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

---

**Sak 216-22 Oppdrag: ID2022\_056 Oktreotid (Mycapssa) i kapselformulering til beh. av akromegali. Forslag om avbestilling av oppdrag. Notat fra Sekretariatet for nye metoder og LIS. Til drøfting.**

**Beslutning**

Bestillerforum for nye metoder avbestiller oppdraget da firma ikke har intensjon om å markedsføre legemidlet i Norge. Saken sendes til de regionale helseforetakene (RHF-ene) som forbereder videre håndtering av saken.

---

**Sak 217-22 Oppdrag: ID2021\_087 Akalabrutinib (Calquence) som monoterapi, el i komb med obinutuzumab, til beh av voksne med tidlig ubeh kronisk lymfatisk leukemi (KLL). Deling av oppdrag. Notat fra Sekretariatet for nye metoder. Til orientering.**

**Beslutning**

Bestillerforum for nye metoder tar endringen til orientering:

Et prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF for akalabrutinib (Calquence) som monoterapi eller i kombinasjon med antiCD20-antistoff til behandling av eldre, svakere pasienter uten 17p-delesjon/TP53-mutasjon, med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL). (ID2021\_087).

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for ID2022\_150 akalabrutinib (Calquence) som monoterapi eller i kombinasjon med anti-CD20-antistoff til voksne med ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som i dag er egnet for å motta behandling med FCR (fludarabin, syklofosamid og rituximab). Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS. (ID2022\_150).

---

**Sak 218-22 Oppdrag: ID2017\_038, ID2022\_072, ID2021\_083, ID2021\_056 og ID2021\_071. Søknader om MT trukket. Notat fra SLV og Sekretariatet for nye metoder. Til drøfting.**

**Beslutning**

Bestillerforum for nye metoder avbestiller oppdragene da firmaene har trukket sine søknader om markedsføringstillatelse. Sakene sendes til de regionale helseforetakene (RHF-ene) som forbereder videre håndtering av sakene.

---

**Sak 219-22 Oppdrag: ID2017\_117 Rovalpituzumab tesirine til vedlikeholdsbeh. av småcellet lungekreft etter kjemoterapi. Ingen søknad om MT foreligger. Notat fra SLV og Sekretariatet for nye metoder. Til drøfting.**

**Beslutning**

Bestillerforum for nye metoder avbestiller oppdraget da det ikke har kommet noen søknad om markedsføringstillatelse.

---

**Sak 220-22 Oppdrag: ID2020\_100 Osimertinib (Tagrisso) til andrelinjebehandling av ikke-småcellet lungekreft med T790M-mutasjon. Forslag om å avbestille oppdrag. Notat fra SLV og Sekretariatet for nye metoder. Til drøfting.**

**Beslutning**

Bestillerforum for nye metoder avbestiller oppdraget siden bruk av osimertinib (Tagrisso) til andrelinjebehandling av ikke-småcellet lungekreft med T790M-mutasjon er inkludert i beslutningen til ID2015\_020/ID2018\_057.

---

**Sak 221-22 Presisering av navn på metoder og oppdrag fra Bestillerforum: ID2022\_113 og ID2021\_054. Notat fra SLV og Sekretariatet for nye metoder. Til orientering.**

**Beslutning**

Bestillerforum for nye metoder tar saken til orientering.

---

**Sak 222-22 Oppdrag: ID2017\_022 Nivolumab (Opdivo) til behandling av dMMR eller MSI-H metastatisk kolorektal kreft. Notat fra SLV. Til drøfting.**

Firma har ikke levert dokumentasjon til Statens legemiddelverk.

Det europeiske legemiddelverket (EMA) ser ikke en tilstrekkelig behandlingsfordel med nivolumab til pasienter med denne diagnosen.

**Beslutning**

Bestillerforum for nye metoder ber om at arbeidet med oppdraget avsluttes. Saken sendes til de regionale helseforetakene (RHF-ene) som forbereder videre håndtering av saken.

---

**Sak 223-22 Referater fra møter i Nye metoders referansegrupper 11.11.2022. Notat fra Sekretariatet for nye metoder. Til orientering.**

Beslutningsforum for nye metoder godkjente i sitt møte 26. september 2022 nytt mandat og ny sammensetning av to referansegrupper for Nye metoder - en for legemidler og en for ikke-legemidler. Første møte i begge referansegruppene ble avholdt 11.11.2022. Referatene fra møtene er vedlagt som orientering til Bestillerforum.

**Beslutning**

Bestillerforum for nye metoder tar saken til orientering.

---

**Sak 224-22 Samarbeid mellom RHF-ene og Legeforeningen om rekruttering og involvering av medisinske fageksperter fra fagmedisinske foreninger i prosesser i Nye metoder – intensjonsavtale og rutine. Notat fra Sekretariatet. Til orientering.**

De regionale helseforetakene og Legeforeningen har inngått en intensjonsavtale om rekruttering og involvering av medisinske fageksperter fra fagmedisinske foreninger i prosesser i Nye metoder. Det er også etablert en rutine som konkretiserer samarbeidet og spesifiserer ansvarsforhold mellom Nye metoder og Legeforeningen/de fagmedisinske foreningene. Intensjonsavtalen og rutinen trer i kraft 01.03.2023.

**Beslutning**

Bestillerforum for nye metoder tar saken til orientering.

---

**Sak 225-22 Oppfølging av oppdrag fra HOD etter Evalueringen. Til drøfting.**

Bestillerforum ble orientert om status for oppfølging av oppdragene etter evalueringen av Nye metoder. Sekretariatet for nye metoder oppdaterer nettsidene med siste status for arbeidet med oppdragene i løpet av uken som følger etter møtet.

**Beslutning**

Bestillerforum for nye metoder tar informasjonen til orientering

---

**Sak 226-22 Eventuelt**

## Saksnummer 002-23 Oppsummering fra sekretariatet

**ID2023\_001 Anakinra (Kineret) til behandling av autoinflammatorisk perikarditt som ikke responderer adekvat på behandling med kolsisin og glukokortikoider, og som har residivert gjentatte ganger på denne behandling, eller ved forsøk på nedtrapping av glukokortikoider (forslag)**

### **Kort om metoden fra forslaget:**

- Forslagsstiller er: Sørlandet Sykehus HF
- Ønsker å bruke anakinra til pasienter hvor tradisjonell behandling ikke strekker til og hvor anakinra ser ut til å være et godt behandlingsalternativt. Det er et ønske å kunne bruke anakinra til pasientene selv om behandlingen ikke er godt nok belyst i randomiserte studier. Vi er ikke kjent med at det pågår andre studier som potensielt kan føre til bedre behandling i fremtiden.
- I dag benyttes, i tråd med ESC guidelines, NSAIDs i kombinasjon med kolsisin og evt. glukokortikoider ved manglende effekt av disse. Ved fortsatt residiv er det ingen andre behandlingsanbefalinger i guidelines.
- Forslag til PICO:  
P: Pasienter med perikarditt som ikke har respondert godt nok på glukokortikoider i kombinasjon med kolsisin og som eks. har residivert > 3 ganger med behov for innleggelse.  
I: Anakinra i tillegg til behandling med kolsisin og glukokortikoider.  
C: Kolsisin og glukokortikoider alene (alternativt annen immundempende behandling).  
O: Residivfrekvens innen tre måneder. Prosentuell andel av gruppen med fortsatt behov for suprafysiologiske doser glukokortikoider. 12. mdr's innleggesrate etter oppstart av behandling.
- Trolig aktuell for 50- 200 pasienter i Norge på årsbasis.
- Anakinra er på forhånd indisert til en rekke autoinflammatoriske tilstander, og innført til behandling av Mb Stills syndrom og famililær middelhavsfeber (ID2019\_144). I tillegg er anakinra innført «off-label» til behandling av pasienter med akutt arthritus urica (ID2020\_054).
- Det pågår en rekke registerstudier som undersøker forekomsten av perikarditt i dag. Bortsett fra en russisk studie som undersøker effekten av en nye behandling ved idiopatisk perikarditt pågår det imidlertid bare en enkelt studie som sammenligner effekten av NSAIDs med dexametason– noe aktuelle gruppe pasienter ikke har respondert godt nok på. Det pågår også studier som undersøker effekten av ulike substanser på autoinflammatoriske tilstander, men ingen av disse har perikarditt som inklusjonskriterium.
- Anakinra fås til redusert pris i LIS –avtale.
- Fagmiljøene har allerede nå begynt å benytte anakinra til pasienter med residiverende perikarditt. I avvente av et studieprogram for denne pasientgruppen er det ønskelig å ha mulighet for tidsbegrenset behandling.

### **Egnethetsvurdering fra Statens legemiddelverk, SLV (hele vurderingen vedlagt)**

- Metoden omfatter off-labelbruk. Det er ikke søkt MT for Kineret (anakinra) til behandling av residiverende perikarditt.
- SLV støtter forslagsstiller i at det kan være behov for å avklare bruken av anakinra til pasienter med residiverende perikarditt i Norge for å sikre enhetlig praksis.

# NYE METODER

- SLV mener metoden ikke er egnet for en hurtig metodevurdering hos dem. SLV ser følgende utfordringer:
  - Det vil ikke finnes noen leverandør som kan sende inn dokumentasjon og utarbeide nødvendige analyser. Dokumentasjonen til metodevurderingen må derfor baseres på bl.a. et systematisk litteratursøk. SLV har ikke kapasitet eller kompetanse til å utføre systematiske litteratursøk i dag.
  - SLV er den myndigheten som gir MT til legemidler i Norge. Det kan gi uheldige signaler dersom samme myndighet som utsteder MT, også er involvert i å vurdere bruk av legemidler uten MT/off-label bruk.

## **Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene (hele innspill vedlagt):**

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

## **Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):**

-Retningslinjesekretariatet: Påvirker p.t ingen nasjonale faglige retningslinjer/krefthandlingsprogrammer.

-Finansieringsdivisjonen: Ny indikasjon endrer ikke finansieringsansvar. Finansieringsansvaret er plassert hos RHF-ene siden 01.06.2006.

# Forslag om nasjonal metodevurdering

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

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

## Opplysninger om forlagsstiller

|                                       |                                                                   |
|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| Navn/kontaktperson                    | Mikkel Høiberg                                                    |
| Eventuell organisasjon/arbeidsplass   | Fagavdelingen, Sørlandet Sykehus HF                               |
| Kontaktinformasjon (e-post / telefon) | <a href="mailto:mikhoe@sshf.no">mikhoe@sshf.no</a> / +47 48494348 |
| Dato for innsending av forslag        | 16.10.22                                                          |

## Opplysninger om metoden som foreslås

### 1. Forslagstillers tittel på forslaget:\*

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

Anakinra til behandling av autoinflammatorisk perikarditt som ikke responderer adekvat på behandling med kolsisin og glukokortikoider, og som har residivert gjentatte ganger på denne behandling, eller ved forsøk på nedtrapping av glukokortikoider.

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Autoinflammatorisk perikarditt er pre-covid anslått å ha en insidens på 3.32/100.000 personår i en nasjonal registerstudie fra Finland (Kytö V et al. Clinical profile and influences on outcomes in patients hospitalized for acute pericarditis. *Circulation* 2014;130:1601–1606.). Insidensen etter gjennomgått Covid-19 infeksjon er økt (trolig ca. doblet), og det er også en mulig øking etter Covid-vaksine (Pillay J et al. Incidence, risk factors, natural history, and hypothesised mechanisms of myocarditis and pericarditis following covid-19 vaccination: living evidence syntheses and review. *BMJ* 2022; 378 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-069445>). I klinikken ses nå flere, primært yngre pasienter, med akutt perikarditt. En liten andel av dette, ut fra lokale insidenstall på Sørlandet trolig mellom 50-100 på årsbasis i hele Norge, får gjentatte residiver eller ikke fullgod symptomkontroll av NSAIDs, kolsisin og glukokortikoider.

En større retrospektiv multisenter studie med 244 pasienter med manglende respons på kolsisin i kombinasjon med glukokortikoider viste ved behandling med anakinra en reduksjon i behovet for behandlingskrevende innleggelse med en faktor 7, og behov for fortsatt glukokortikoidterapi ble redusert fra 80 til 27 % (Imazio M et al. Anakinra for corticosteroid-dependent and colchicine-resistant pericarditis: The IRAP (International Registry of Anakinra for Pericarditis) study. *Eur J Prev Cardiol.* 2020 Jun;27(9):956-964). Disse retrospektive data antyder at tre måneders fulldose behandling etterfulgt av tre måneders gradvis nedtrapping i dose er assosiert med best behandlingseffekt. Også prospektive data fra en liten dobbeltblindet studie med 20 deltakere randomisert til anakinra med uttrapping etter 2 måneder vs. etter 12 mdr. Viser større redisivrisiko hos dem som står på korttidsbehandling (Brucato A et al. Effect of Anakinra on Recurrent Pericarditis Among Patients With Colchicine Resistance and Corticosteroid Dependence: The AIRTRIP Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016 Nov 8;316(18):1906-1912.). Optimal behandlingens lengde er dermed uavklart, men er altså lengre enn 2 mdr. og ser ut til å være optimal mellom seks og 12 mdr.

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

Anakinra er i forveien indisert til en rekke autoinflammatoriske tilstander, og innført til behandling av Mb Stills syndrom og famililær middelhavsfeber (ID2019\_144). I tillegg er anakinra innført «offlabel» til behandling a pasienter med akutt arthritus urica (ID2020\_054). Det pågår per i dag en rekke registerstudier som undersøker forekomsten av perikarditt (NCT04996108, NCT04687358, NCT05046002), men bortsett fra en russisk studie som undersøker effekten av en nye behandling ved idiopatisk perikarditt (NCT04692766) pågår det bare en enkelt studie som sammenligner effekten av NSAIDs med dexametason (NCT04323280) – noe aktuelle gruppe pasienter ikke har respondert godt nok på. Det pågår også studier som undersøker effekten av ulike substanser på autoinflammatoriske tilstander, men ingen av disse nevner perikarditt som inklusjonskriterium.

Det er altså tale om en gruppe pasienter som man i dag kommer til kort med med tradisjonell behandling, og hvor anakinra ser ut til å være et godt behandlingsalternativt – uten dette er godt nok belyst i randomiserte studier, men hvor det omvendt ei heller pågår andre studier som potensielt kan føre til bedre behandling i fremtiden.

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.\*

P: pasienter med perikaritt som ikke har respondert godt nok på glukokortikoider i kombinasjon med kolsisin. Og som eks. har residivert > 3 ganger med behov for innleggelse

I: anakinra i tillegg til behandling med kolsisin og glukokortikoider

C: Kolsisin og glukokortikoider alene (alternativt annen immundempende behandling)

O: Residivfrekvens innen tre måneder. Prosentuell andel av gruppen med fortsatt behov for suprafysiologiske doser glukokortikoider. 12. mdrs innleggsrate etter oppstart av behandling

\*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?)

Som beskrevet foroven benyttes i dag i tråd med ESC guidelines NSAIDS i kombinasjon med kolsisin og evt. glukokortikoider ved manglende effekt av disse. Ved fortsatt residiv er det ingen andre behandlingsanbefalinger i guidelines (Adler Y et al. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC)

Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). European Heart Journal, Volume 36, Issue 42, 7 November 2015, Pages 2921–2964).

Fagmiljøene har allerede nå begynt å benytte anakinra til pasienter med residiverende perikarditt. Det er ønskelig, i avvente av et regelrett studieprogram for denne pasientgruppen, å ha mulighet for ytterligere, tidsmessig begrenset, behandling.

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

Eventuelle kommentarer til bruken av metoden:

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) ☐

Ikke behov for annen utredning eller undersøkelse som følge av forslaget

8. Finansieringsansvar Ja      Nei

Har spesialisthelsetjenesten et finansieringsansvar for metoden i dag? ☐      ☒

Vil spesialisthelsetjenesten kunne få finansieringsansvar for metoden? ☒      ☐

Eventuelle kommentarer:

Det kommer off-label søknader til de ulike helseforetak i dag. I hvilken grad disse godkjennes alle plasser er ikke kjent.

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

☐      ☒

Angi eventuelt hvilke og kommenter eventuelt behov for endringer:

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

☐      ☒

Angi eventuelt type strålekilde, utstyr og stråleeksposering:

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

Kardiologer, og i den grad revmatologer også involveres lokalt, også disse for faggruppe.

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

|                              |                                     |
|------------------------------|-------------------------------------|
| Klinisk effekt               | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Sikkerhet/bivirkninger       | <input type="checkbox"/>            |
| Kostnader/ressursbruk        | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Kostnadseffektivitet         | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Organisatoriske konsekvenser | <input type="checkbox"/>            |
| Etiske                       | <input type="checkbox"/>            |
| Juridiske                    | <input type="checkbox"/>            |

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Tilstanden er ikke dødelig, men gir symptomer i form av brystmerter som fører til innleggelse og dermed ressursbruk i spesialisthelsetjenesten. Prognosen er for de fleste god, men dem som residiverer flere ganger har trolig en dårligere prognose enn resten. Høydose glukokortikoider er forbundet med bivirkninger (utvikling av diabetes, hypertensjon, osteoporose) og er dermed ikke fristende som langtidsbehandling.

Forventet effekt

Redusert behov for innleggelser, redusert behov for fortsatt glukokortikoidbehandling. Trolig god effekt av korttidsbehandling (6-12 mdr) hos størstedelen, hvoretter behandlingen kan avsluttes.

Sikkerhet og bivirkninger

Godt belyst i allerede eksisterende klinisk utviklingsprogram som har ført til flere EMEA godkjente indikasjoner

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Trolig 50-200 på årsbasis

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Anakinra fås til redusert pris i LIS avtale (opplyses ikke her da dokumentet er offentlig tilgjengelig) til en kostnad som ikke nødvendigvis er kostnadseffektiv, men hvor tilstanden med tanke på livskvalitet som bør holdes opp mod andre, allerede godkjente indikasjoner.

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

Se ovenstående hvor referanser er inkludert.

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

Anakinra markedsføres jf. Felleskatalogen av Swedish Orphan Biovitrum

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

MT i Norge for ulike indikasjoner allerede.

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 interesser, oppdrag eller andre bindinger.



Bestilling nr: ID2023\_001

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Tittel på bestillingen:</b></p> <p>Anakinra til behandling av autoinflammatorisk perikarditt som ikke responderer adekvat på behandling med kolkisin og glukokortikoider, og som har residivert gjentatte ganger på denne behandling, eller ved forsøk på nedtrapping av glukokortikoider.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <p><b>Medisinsk effekt og nyhetsverdi:</b></p> <p>Perikarditt er en smertefull betennelse i hjerteposen som omgir og beskytter hjertet. Tilstanden er ofte enkel å behandle, men sykdommen kan gi alvorlige komplikasjoner. Det er ofte ikke mulig å si hva som har forårsaket perikarditt, men den vanligste årsaken synes å være en virusinfeksjon (1).</p> <p>Forslagsstiller er overlege ved Sørlandet Sykehus HF. I forslaget vises det til at insidensen av autoinflammatorisk perikarditt tidligere var estimert til 3,32/100 000 personår, men at denne trolig er doblet som følge av gjennomgått COVID-19-infeksjon eller -vaksinering. Forslagsstiller forteller at det i norsk klinisk praksis nå ses flere, primært yngre, pasienter med autoinflammatorisk perikarditt, og at flere av disse får gjentatte residiver eller ikke oppnår tilstrekkelig symptomkontroll med dagens behandling: NSAIDs, kolkisin og glukokortikoider. Forslagsstiller estimerer mellom 50-200 aktuelle pasienter årlig i Norge.</p> <p>Forslagsstiller viser til en retroperspektiv multisenterstudie (n=244) og en liten prospektiv studie (n=20) som har undersøkt effekten av anakinra hos aktuell pasientgruppe (2, 3).</p> |
| <p><b>Legemiddelkostnader (inkl. mva.)</b></p> <p>NOK 2 685,2 (maksimal AUP inkl.mva.) for 7*0,62 ml (ferdigfylt sprøyte). For majoriteten av de godkjente indikasjonene tilsvarer dette en ukes forbruk. Forslagsstiller viser til at optimal behandlingstid med anakinra ved aktuell indikasjon ser ut til å være mellom 6 og 12 måneder, men at dette er uavklart.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <p><b>Finansieringsordning:</b></p> <p>Sykehus</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <p><b>Regulatorisk status for markedsføringstillatelse (MT):</b></p> <p>Legemiddelverket kan ikke se at det er søkt om MT for den foreslåtte indikasjonen.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <p><b>Leveringstid:</b></p> <p>NA</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

#### Legemiddelverkets vurdering av bestillingens relevans/egnetthet:

##### Bakgrunn/forslag:

Forslagsstiller forteller at det observeres økt forekomst av autoinflammatorisk perikarditt i norsk klinisk praksis og at flere av disse får gjentatte residiver eller ikke oppnår tilstrekkelig symptomkontroll med dagens behandlingsalternativer. Det vises til studier som har undersøkt anakinra til behandling av disse pasientene. Forslagsstiller forteller at fagmiljøene allerede benytter anakinra (Kineret) off-label til pasienter med residiverende perikarditt etter søknader til de ulike helseforetakene.

Forslagsstiller påpeker at anakinra (Kineret) ikke har markedsføringstillatelse for behandlingen som det er gitt forslag om, men viser til at det foreligger en beslutning om innføring av anakinra til bruk off-label til behandling av akutt urinsyregikt (ID2020\_054).



### Legemiddelverkets vurdering

Kineret (anakinra) har i dag markedsføringstillatelse for behandling av følgende sykdommer: revmatoid artritt, COVID-19, periodisk febersyndromer, cryopyrinassosierte periodiske syndromer, familiær middelhavsfeber og Stills sykdom.

Legemiddelverket støtter forslagsstiller i at det kan være behov for å avklare bruken av anakinra til pasienter med residiverende perikarditt i Norge for å sikre enhetlig praksis.

Legemiddelverket mener imidlertid at metoden ikke er egnet for en hurtig metodevurdering av Statens Legemiddelverk. Det er ikke søkt MT for Kineret (anakinra) til behandling av residiverende perikarditt. Vi ser følgende utfordringer hvis Legemiddelverket skal metodevurdere et legemiddel som brukes off-label:

- Det vil ikke finnes noen leverandør som kan sende inn dokumentasjon og utarbeide nødvendige analyser i disse tilfellene. Dokumentasjon til metodevurderingen må derfor baseres på bl.a. et systematisk litteratursøk. Legemiddelverket har ikke kapasitet eller nødvendig kompetanse til å utføre systematiske litteratursøk i dag.
- Legemiddelverket er den myndigheten som gir MT til legemidler i Norge. Godkjenning skjer i all hovedsak gjennom det europeiske samarbeidet, og et legemiddel får bare MT dersom legemiddelet har en nytte som overstiger risikoen ved bruk. Det er viktig at prosessen med at leverandør framskaffer dokumentasjon og søker MT ikke undergraves. Det kan derfor gi uheldige signaler dersom samme myndighet som utsteder MT, også er involvert i å vurdere bruk av legemidler uten MT/off-label bruk.

### Kilder:

1. [Perikarditt \(hjerterposebetennelse\) - Helsebiblioteket](#)
2. [Anakinra for corticosteroid-dependent and colchicine-resistant pericarditis: The IRAP \(International Registry of Anakinra for Pericarditis\) study | European Journal of Preventive Cardiology | Oxford Academic \(oup.com\)](#)
3. [Effect of Anakinra on Recurrent Pericarditis Among Patients With Colchicine Resistance and Corticosteroid Dependence: The AIRTRIP Randomized Clinical Trial | Cardiology | JAMA | JAMA Network](#)

## Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2023\_001

### Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

**1. Hvilket/e nasjonale faglige retningslinjer/krefthandlingsprogrammer kan påvirkes og status?**  
(Ingen / navn på retningslinjen; oppdatert år etc.).

Ingen

**2. Helsedirektoratet ser**

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

**Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:**

**3. Kontaktperson i Helsedirektoratet -representant for retningslinje/handlingsprogram:**

Navn:

E-post:

Tlf.:

**4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):**

### Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

**5. Er finansieringsansvaret for metoden plassert hos RHF-ene?**

JA ☒, siden 1.6.2006.      NEI ☐

**6. Innspill til plassering av finansieringsansvaret og evt. andre innspill relatert til finansiering:**

Ny indikasjon som ikke endrer finansieringsansvar

## Saksnummer 003-23 Oppsummering fra sekretariatet

### **ID2023\_002 Dalbavancin (Xydalba) til behandling av akutte bakterielle infeksjoner i hud og hudstruktur (ABSSSI, acute bacterial skin and skin structure infections) (forslag)**

#### **Kort om metoden fra forslaget:**

- Forslagsstiller er firma: Advanz Pharma / Abcur AB
- Dalbavancin (Xydalba) er en baktericid lipoglykopeptid som virker på grampositive bakterier. Behandlingen har indikasjon for ABSSSI (Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections) hos voksne.
- Dalbavancin (Xydalba) utgjør et komplement til tilgjengelig behandlinger. Det skiller seg ut med lenger halveringstid og dermed færre doseringstilfeller: Metoden kan være ressursbesparende både for helsetjenesten og pasientene ved at en 14-dagersbehandling kan gis poliklinisk som en infusjon (1500 mg) på 30 minutter.
- I dag er det i hovedsak andre typer antibiotika, for eksempel vankomycin, som brukes for å behandle denne typen infeksjoner. Firmaets erfaring fra andre markeder viser at Xydalba etableres som et alternativ til eksisterende behandling.
- I Sverige finnes behandlingsretningslinjer som omtaler legemidlet for endokarditt og ledd- og skjelettinfeksjoner.
- Xydalba har hatt markedsføringstillatelse siden 2015, men har ikke vært markedsført i Norge tidligere. Siden april 2022 har Xydalba godkjent pris i Norge, og er markedsført.

#### **Egnetthetsvurdering fra Statens legemiddelverk (hele vurderingen vedlagt)**

- Dalbavancin fikk MT i 2015, og ble markedsført i Norge i juni 2022.
- Helsedirektoratet har utarbeidet nasjonale faglige retningslinjer om bruk av antibiotika i sykehus.
- Finansieringsansvar: ikke avklart.
- Forslagsstiller skriver at dalbavancin vil være et alternativ til andre antibiotika som i dag benyttes til behandling av ABSSSI, f.eks. vankomycin. Forslagsstiller mener at dalbavancin vil kunne være ressursbesparende, da dalbavancin har lang halveringstid og kan gis som én enkelt intravenøs infusjon.
- Dalbavancin er sammenlignet med vankomycin (et annet glykopeptidantibakterielt middel) eller med linezolid tabletter i tre hovedstudier med totalt 2000 voksne pasienter med ABSSSI, som cellulitt, hudabscess eller sårinfeksjon. Infeksjoner forårsaket av MRSA var også inkludert. Dalbavancin var minst like effektiv som vankomycin eller linezolid i å kurere infeksjonen.
- Dalbavancin er et antibiotikum til kortvarig behandling av akutte bakterielle infeksjoner i hud/hudstrukturer. Legemiddelkostnaden per behandling er 28 000 NOK. SLV vurderer at det ikke er behov for metodevurdering av dalbavancin.

#### **Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene (hele innspill vedlagt):**

- Helse Vest RHF: Innspill (1) – se vedlegg.
- Helse Nord RHF: Ingen innspill.
- Helse Sør-Øst RHF: Ingen innspill.
- Helse Midt Norge RHF: Ingen innspill.

# NYE METODER

## **Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):**

### -Retningslinjesekretariatet:

-Ser ikke behov for en metodevurdering: Antibiotikum med en veldig smal nisje, og foreløpig svært sparsom klinisk dokumentasjon.

-Ikke aktuelt å ta inn i Nasjonal faglig retningslinje for bruk av antibiotika i sykehus, som ikke omfatter alle mulige kliniske situasjoner.

-Finansieringsdivisjonen: Legemidlet er ikke overført til, men er intravenøs behandling og vil bli overført i 2024.

# Forslag om nasjonal metodevurdering

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

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

## Opplysninger om forlagsstiller

|                                       |                                                                                                          |
|---------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Navn/kontaktperson                    | Patrik Berntsson                                                                                         |
| Eventuell organisasjon/arbeidsplass   | Advanz Pharma / Abcur AB – Nordiska divisionen av Advanz Pharma.                                         |
| Kontaktinformasjon (e-post / telefon) | <a href="mailto:patrik.berntsson@advanzpharma.com">patrik.berntsson@advanzpharma.com</a> / +46 725427585 |
| Dato for innsending av forslag        | 2022-10-28                                                                                               |

## Opplysninger om metoden som foreslås

### 1. Forslagstillers tittel på forslaget:\*

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

Dalbavancin (Xydalba) för behandling vid ABSSSI, Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections.

### 2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Dalbavancin (Xydalba) är en baktericid lipoglykopeptid med verkan på grampositiva bakterier. Behandlingen är indicerad för ABSSSI (Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections) hos vuxna. Dalbavancinbehandlingen underlättar för såväl sjukvården som för patienten genom att 14 dagars behandlingen kan ges som en dos, 1500 mg, genom en 30 minuters infusion.

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

Dalbavancin (Xydalba) utgör ett komplement till tillgängliga behandlingar och skiljer sig, genom en lång halveringstid, i minskat behov av doseringstillfällen. T<sub>½</sub> för dalbavancin är 372 timmar vilket ger möjlighet till en behandlingstid på 14 dagar genom 1 administrering (en dos á 1500 mg som infusion över 30 minuter) Detta innebär att för patienter som inte har andra komplikationer eller behov av ytterligare vård så kan behandlingen med dalbavancin (Xydalba) genomföras polikliniskt. Det innebär att man kan korta ned tiden patienten behöver vistas på sjukhus och minskar därmed behovet/kostanden för sjukhusplatser/sängar.

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.\*

Resursbesparande pga få administreringstillfällen, standardiserad doseringsregim utan behov av serumkoncentrationsmätningar. Poliklinisk behandlingsmetod.

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

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

I huvudsak används idag andra antibiotika, tex vankomycin, för att behandla dessa infektioner. Vår erfarenhet från andra marknader visar på att dalbavancin (Xydalba) etableras som en alternativ metod till befintlig behandling.

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

Eventuelle kommentarer til bruken av metoden:

Dalbavancin (Xydalba) innehar marknadsføringstillstånd sedan 2015 och används i klinisk praxis i flertalet europeiska länder, däribland Sverige, Finland, Frankrike, Storbritannien.

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                                   | <input type="checkbox"/> |
| Screening                                   | <input type="checkbox"/> |
| Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud | <input type="checkbox"/> |
| Organisatorisk oppsett av helsetjenesten    | <input type="checkbox"/> |
| Annet (beskriv)                             | <input type="checkbox"/> |

8. Finansieringsansvar Ja      Nei

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

Eventuelle kommentarer:

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

☐      ☒

Angi eventuelt hvilke og kommenter eventuelt behov for endringer:

Guidelines för behandlingsmetoden finns i Sverige avseende endokardit och led och skelettinfektioner.

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 gäller i första hand Infektionsmedicin och patienter med ABSSSI, Acute Bacterial Skinn and Skin Structure Infections hos vuxna.

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

- |                              |                                     |
|------------------------------|-------------------------------------|
| Klinisk effekt               | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Sikkerhet/bivirkninger       | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Kostnader/ressursbruk        | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Kostnadseffektivitet         | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Organisatoriske konsekvenser | <input type="checkbox"/>            |
| Etiske                       | <input type="checkbox"/>            |

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Kompleksa grampositiva infeksjoner.

Forventet effekt

Bactericid lipoglykopeptid med effekt på grampositiva patogener.

Sikkerhet og bivirkninger

Vi refererer til Xydalba produktresumé (SmPC)/preparatomtale.

<https://www.felleskatalogen.no/medisin/xydalba-abbvie-716446>

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Omedelbart svært å bedømme antallet pasienter i Norge metoden er aktuell for. Vid en jämförelse av användningen i Sverige utgör dalbavancin (Xydalba) 1,3% av det totala antalet DDD för dalbavancin och vankomycin (iv) tillsammans under de senaste 12 månaderna (oktober 2021 – september 2022)

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Ressursbesparande för sjukvården genom att dalbavancin kan administreras polikliniskt med en 1500mg dos som en infusion under 30 minuter.

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

1. Xydalba SmPC, <https://www.felleskatalogen.no/medisin/pasienter/pil-xydalba-abbvie-716451>
2. Boucher HW. et al, Once-Weekly Dalbavancin versus Daily Conventional Therapy for Skin Infection, N Engl J Med 2014;370:2169-79.
3. Dunne MW. et al, Safety of Dalbavancin in the Treatment of Skin and Skin Structure Infections: A Pooled Analysis of Randomized, Comparative Studies, Drug Saf (2016) 39:147–157
4. Wilke M et al, Potential savings through single-dose intravenous Dalbavancin in long-term MRSA infection treatment – a health economic analysis using German DRG data, GMS Infectious Diseases 2019, Vol. 7
5. Wilke M, Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections: Advantages and Disadvantages of Early Discharge and Outpatient Parenteral Antibiotic Therapy, EMJ Microbiol Infect Dis. 2022;3[1]:33-36.
6. Barlow G. et al, Tackling Extended Hospital Stays in Patients with Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections, EMJ. 2022;7[3]:76-85.

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

Advanz Pharma är det företag som tillhandahåller Xydalba (dalbavancin). Gällande alla de nordiska länderna inklusive Norge finns Advanz Pharma representerat i Sverige på adressen: Advanz Pharma, Bergaliden 11, 252 23 Helsingborg, Sverige.

Innehavare av Marknadsföringstillståndet är AbbVie Deutschland GmbH & Co KG.

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

Xydalba är godkänt för marknadsföring, innehar marknadsföringstillstånd sedan 2015. Xydalba har dock inte tillhandahållits i Norge tidigare. Sedan april 2022 har Xydalba godkänt pris i Norge och finns nu tillgängligt.

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.)

Advanz Pharma genom Abcur AB- den nordiska divisionen av Advanz Pharma marknadsför/ tillhandahåller Xydalba i Norge.



Bestilling nr: ID2023\_002

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Tittel på bestillingen:</b> Dalbavancin (Xydalba) – Behandling av akutte bakterielle infeksjoner i hud og hudstruktur (ABSSSI, acute bacterial skin and skin structure infections)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <p><b>Medisinsk effekt og nyhetsverdi:</b></p> <p>Forslaget gjelder et antibiotikum, dalbavancin (Xydalba). Godkjent indikasjon er: <i>Behandling av akutt bakterielle infeksjoner av hud og hudstrukturer (ABSSSI) hos voksne og pediatriske pasienter i alderen 3 måneder og eldre. Det bør tas hensyn til offisielle retningslinjer om riktig bruk av antibakterielle midler.</i></p> <p>Helsedirektoratet har utarbeidet nasjonale faglige retningslinjer om bruk av antibiotika i sykehus. Blant hudinfeksjoner som ofte krever sykehusbehandling er cellulitt, erysipelas og store abscesser trolig vanligst. I tillegg er infeksjoner sekundært til kroniske sår hyppig forekommende. Ved sepsis/alvorlig infeksjon gis initialt intravenøs behandling. Man kan vanligvis gå over til peroral behandling når pasienten er klinisk stabil og viser lokal og systemisk bedring, men forlenget intravenøs behandling er aktuelt ved vevsnekrose, iskemi eller uttalt ødem. Tilsvarende bør behandlingsvarigheten forlenges ved vevsnekrose, nedsatt immunforsvar eller lymfødem/iskemi. Ved tegn på alvorlig nekrotiserende infeksjon må kirurgi raskt vurderes (1).</p> <p>Dalbavancin er et baktericid lipoglykopeptid som virker på gram-positive bakterier.</p> <p>Behandlingen gis som én enkelt intravenøs infusjon i løpet av en 30-minutters periode (1500 mg til voksne), eller som to intravenøse infusjoner med 1 uke mellom (1000 mg + 500 mg til voksne). Hos barn er doseringen avhengig av alder og vekt, og er maksimalt 1500 mg.</p> <p>Dalbavancin er sammenlignet med vankomycin (et annet glykopeptid) eller med linezolid tabletter i tre hovedstudier med totalt 2000 voksne pasienter med ABSSSI, som cellulitt, hudabscess eller sårinfeksjon. Infeksjoner forårsaket av MRSA var også inkludert. Pasienter som fikk vankomycin og responderte på behandlingen kunne bytte til linezolid etter 3 dager. Dalbavancin var minst like effektiv som vankomycin eller linezolid i å kurere infeksjonen. I de tre studiene var det mellom 87 % og 94 % av pasientene behandlet med dalbavancin, og mellom 91 % og 93 % av pasientene behandlet med vankomycin eller linezolid som ble kurert (2).</p> |
| <p><b>Legemiddelkostnader (inkl. mva.)</b></p> <p>500 mg (1 stk. hettegl.) koster NOK 9 263,9 (maks AUP inkl. mva). Med anbefalt dosering på totalt 1500 mg til voksne gir dette en kostnad på NOK 27 792 (maks AUP inkl. mva) for behandlingen.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <p><b>Finansieringsordning:</b></p> <p>Ikke avklart</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <p><b>Regulatorisk status for markedsføringstillatelse (MT):</b></p> <p>MT 19.02.2015 (EMA). Markedsført i Norge fra 15.06.2022.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <p><b>Leveringstid:</b></p> <p>NA</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |



**Legemiddelverkets vurdering av bestillingens relevans/egnetthet:**

Bakgrunn/forslag:

Forslagsstiller er Abcur AB (den nordiske avdelingen av Advanz Pharma) som markedsfører dalbavancin i Norge. MT-innehaver er AbbVie.

Dalbavancin fikk MT i 2015, og ble markedsført i Norge i juni 2022.

Forslagsstiller skriver at dalbavancin vil være et alternativ til andre antibiotika som i dag benyttes til behandling av ABSSSI, f.eks. vankomycin. Forslagsstiller mener at dalbavancin vil kunne være ressursbesparende, da dalbavancin har lang halveringstid og kan gis som én enkelt intravenøs infusjon: *«Detta innebær att för patienter som inte har andra komplikationer eller behov av ytterligare vård så kan behandlingen med dalbavancin (Xydalba) genomföras polikliniskt. Det innebär att man kan korta ned tiden patienten behöver vistas på sjukhus och minskar därmed behovet/kostanden för sjukhusplatser/sängar».*

Legemiddelverkets vurdering

Dalbavancin er et antibiotikum til kortvarig behandling av akutte bakterielle infeksjoner i hud/hudstrukturer. Legemiddelkostnaden per behandling er NOK 28 000. Legemiddelverket vurderer at det ikke er behov for metodevurdering av dalbavancin.

Kilder:

1. [Om antibiotisk behandling ved hud og bløtdelsinfeksjoner - Helsedirektoratet](#)
2. [Xydalba | European Medicines Agency \(europa.eu\)](#)

## Innspill til Nye metoder

Nye metoder innhenter innspill fra fagmiljøer i helseforetakene 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. Innspillene blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum som også blir publisert på [nyemetoder.no](https://nyemetoder.no).

Det er behov for korte og konsise innspill fra avdelinger/fagmiljøer. NB: Ikke legg inn informasjon som kan spores til enkeltpasienter.

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Metode: ID2023_002: Dalbavancin_Xydalba for beh ABSSSI                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Spørsmål                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Faglige innspill                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Dagens behandling – alternativ</b><br>- Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag?<br>- Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering?<br><br>Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.                                                                                               | For hud og bløtdelsinfeksjoner er vanligvis penicillin, stafylokokkpenicilliner og klindamycin anbefalt. Linezolid er et alternativ i sjeldne tilfeller med allergi eller resistens i forhold til disse.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Plass i norsk klinisk praksis</b><br>-Er det klinisk behov for metoden?<br>-Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling?<br><br>Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer. | Dalbavancin doseres en gang ukentlig og vil kunne ha en rolle der dette er ønskelig, f.eks. der det er behov for intravenøs behandling, men hvor opphold i sykehus er uhenksiktsmessig eller vanskelig å få til, f.eks. hos rusavhengige. Så lange prisen på medikamentet er svært høy vil dette imidlertid sjelden være aktuelt. Middelet vil i fremtiden kunne få en rolle ved implantatassosierte infeksjoner med resistente hvite stafylokokker, der behandlingsalternativene er få. Men her er dokumentasjonen foreløpig svak. |
| <b>Pasientpopulasjonen i Norge</b><br>Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?                                                                                                                                                                                                     | Under 50 pasienter per år i Norge.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Andre forhold</b><br>-Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>For metoder som <u>ikke</u> er legemidler (utstyr/prosedyrer)</b><br>-Er du kjent med om det finnes leverandører av tilsvarende metoder/utstyr?                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

Avsender av faglig innspill:

| Sykehus                        | Avdeling          | Fagperson (navn og stilling)                                       |
|--------------------------------|-------------------|--------------------------------------------------------------------|
| Haukeland universitetssjukehus | Medisinsk klinikk | Trond Bruun, Seksjonsoverlege,<br>Seksjon for infeksjonssjukdommar |

## Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2023\_002

### Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjeseekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

**1. Hvilket/e nasjonale faglige retningslinjer/krefthandlingsprogrammer kan påvirkes og status?**  
(Ingen / navn på retningslinjen; oppdatert år etc.).

Nasjonal faglig retningslinje for bruk av Antibiotika i sykehus

**2. Helsedirektoratet ser**

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☒

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

**Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:**

Vår vurdering er at dette er et antibiotikum med en veldig smal nisje, og foreløpig svært sparsom klinisk dokumentasjon. Ikke aktuelt å ta inn i retningslinjen, som ikke omfatter alle mulige kliniske situasjoner.

**3. Kontaktperson i Helsedirektoratet -representant for retningslinje/handlingsprogram:**

Navn: Hege Wang  
E-post:  
Tlf.:

**4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):**

### Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

**5. Er finansieringsansvaret for metoden plassert hos RHF-ene?**

JA ☐, siden.....(dato)..... NEI ☒

**6. Innspill til plassering av finansieringsansvaret og evt. andre innspill relatert til finansiering:**

Legemidlet er ikke overført, men er intravenøs behandling og vil bli overført i 2024

## Saksnummer 004-23 Oppsummering fra sekretariatet

### **ID2023\_003 Individuelle kostanbefalinger basert på biokjemiske analyser og ernærings-analyser som behandling ved schizofreni og autismespekterforstyrrelser (forslag)**

#### **Bakgrunn**

- Forslagsstiller sendte våren 2022 inn et lignende forslag ([ID2022\\_065](#) Individuelle kostanbefalinger basert på biokjemiske undersøkelser og analyser av metabolitter som behandling for schizofreni, autisme og depresjon).
- Forslaget ble trukket før behandling i Bestillerforum. Forslagsstiller har formidlet at oppdatert forslag ID2023\_003 sees på med nye øyne.
- Det kom en del innspill til det opprinnelige forslaget som er publisert på metodesiden. Innspill som kom via prosessen med innhenting av innspill i RHF-ene ble ikke publisert da saken ble trukket.

#### **Kort om metoden fra forslaget:**

- Forslagsstiller er pasientorganisasjonen Mat & atferd.
- Metoden omhandler gjennomføring av en rekke analyser ved utredning for schizofreni og autismespekterforstyrrelser. Dette inkluderer analyser av f.eks. ernæringsstatus, stoffskiftemetabolitter, inflammasjonsmarkør Høy-sensitivt C-reaktivt protein (hs-CRP), antistoffer mot kjente allergene matvarer som antigliadin-antistoff (AGA) IgA.
- Analysene er tenkt å komme i tillegg til dagens utredninger.
- På grunnlag av analysene kan eventuelt kostintervensjoner anbefales.
- Forslagsstiller viser til forskning om at matintoleranse kan påvirke både schizofreni og autismespekterforstyrrelser. Matintoleranser kan påvirke symptombildet, og behandling av disse kan bedre symptomene.
- Forslagsstiller viser til at behovet for medisinske analyser ved utredning av autisme er omtalt i NOU 2020:1 *Tjenester til personer med autismespekterforstyrrelser og til personer med Tourettes syndrom*, der det bl.a. vises til en retningslinje fra en kompetansetjeneste i Helse Sør-Øst.
- Det vises til at «Nutritional psychiatry» er et økende internasjonalt fagfelt. I følge forslagsstiller er kunnskap om ernærings betydning for psykisk helse lite kjent i Norge.
- Forslagsstiller peker på at eventuell effekt av behandling på pasientgruppen vil kunne bidra til betydelig økonomisk innsparing ved at pasienter vil kunne ha redusert behov for dagens behandling. Her vises det bl.a. til NOU 2020:1.
- Aktuelt analyseutstyr er allerede i bruk på medisinske laboratorier, men analysene er ikke tatt i bruk ved utredning av psykiske lidelser.
- Det vises til at 0,3% lider av schizofreni og 1-2% av barn har autismespekterforstyrrelser (jf. Medisinsk leksikon). Undergrupper med disse lidelsene kan trolig hjelpes med nevnte medisinske analyser ifølge forslagsstiller.
- Forslagsstiller oppgir å være eneste pasientorganisasjon i Norge og Norden innen mat / ernæring / immunitet og psykisk helse og understreker at de anbefaler medisinsk utredning før diett forsøkes.
- Forslaget inkluderer en rekke lenker og referanser, deriblant innspill til NOU 2020:1.

# NYE METODER

## Egnethetsvurdering fra Folkehelseinstituttet (hele vurderingen er vedlagt)

- FHI har benyttet det orienterende litteratursøket som ble gjort i forbindelse med det første innsendte forslaget (ID2022\_065). Referanselisten i det nye varselet er gjennomgått på nytt.
- Forslaget handler om å gi individuelle kostråd basert på en ernæringsutredning med ulike biokjemiske analyser som behandling for psykiske lidelser, nærmere bestemt ved schizofreni og autisme. Kostrådene kan gå på eliminasjon av matvarer eller råd om kosttilskudd. Forslagsstiller omtaler fagområdet som ernæringspsykiatri.
- Forslagsstiller påpeker at analysene kan være til hjelp for undergrupper av pasienter med schizofreni og autisme ved at matintoleranser avdekkes. Matintoleranser kan påvirke symptombildet, og behandling av disse kan bedre symptomer.
- Metoden som foreslås består av et bredt og ikke tydelig definert testpanel hvor prøvesvar benyttes for å gi kostråd. De biokjemiske analysene som ligger til grunn for analysene, er en kombinasjon av veletablerte og eksperimentelle prøver.
- Det er ikke funnet vitenskapelig dokumentasjon i form av kliniske effektstudier for denne spesifikke metoden, hverken når det gjelder symptombedring, uønskede effekter eller helseøkonomiske forhold.
- Det er identifisert oppsummert forskning (systematiske oversikter) av effekten av ulike kostintervensjoner ved tilstandene schizofreni og autisme i et orienterende søk. Kort oppsummert virker det ifølge de systematiske oversiktene å være lite dokumentasjon på at kostråd har effekt ved schizofreni. Ved autisme ser en stor andel av studiene som er gjennomført ut til å ha undersøkt effekt av gluten- og kaseinfri diett. Effektdokumentasjonen virker å være sparsom eller mangelfull. Det understrekes at oppsummeringene ikke er overførbare til metoden som foreslås her.
- Slik FHI forstår forslaget ønsker forlagsstiller å innføre et nytt fagområde i klinisk praksis. FHI anser en metodevurdering som lite egnet for et slikt formål.
- Folkehelseinstituttet anbefaler ikke at det bestilles en metodevurdering, basert på manglende effektdokumentasjon.

## Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene (innspillene er vedlagt):

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

## Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer/krefthandlingsprogrammer påvirkes.

# Forslag om nasjonal metodevurdering

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

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

## Opplysninger om forlagsstiller

|                                       |                                                                                                                                   |
|---------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Navn/kontaktperson                    | Merete Askim, nestleder                                                                                                           |
| Eventuell organisasjon/arbeidsplass   | Pasientorganisasjonen Mat & atferd (M&A)                                                                                          |
| Kontaktinformasjon (e-post / telefon) | <a href="mailto:post@matogatferd.no">post@matogatferd.no</a> , <a href="mailto:merete.askim@gmail.com">merete.askim@gmail.com</a> |
| Dato for innsending av forslag        | 31. oktober 2022                                                                                                                  |

## Opplysninger om metoden som foreslås

### 1. Forslagstillers tittel på forslaget:\*

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

Individuelle kostanbefalinger basert på biokjemiske-, ernærings-analyser, som behandlingsmulighet ved schizofreni og autisme.

### 2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Metoden er ved utredning for Schizofreni (Sch) og autismespekterforstyrrelser (ASF):

- Ernæring og mage-tarmproblemer vurderes.
- Medisinske analyser av ernæringsstatus, og stoffskiftemetabolitter for å påvise eventuelle stoffskiftevarianter.
- Medisinsk analyse av inflammasjonsmarkør *Høy-sensitivt C-reaktivt protein (hs-CRP)*, den er tilgjengelig hos Fürst
- Medisinske analyser av antistoffer mot kjente allergene matvarer, som *antigliadin-antistoff (AGA) IgA*, hvis intoleranse mot gluten diskuteres.
- På dette grunnlaget kan kostintervensjon anbefales.

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

Ved å ta fatt i de nevnte analyser, kan disse klargjøre sammenhengen ernæring, inflammasjon og psykisk helse for pårørende og helsepersonell.

Det er funnet at undergrupper ved Sch og ASF kan ha signifikant endring i markør hs-CRP, analysen kan gi mulighet til bedring. Det er også sett signifikant endringer i proinflammatorisk cytokin *interleukin-6* (IL-6) og *soluble cluster of differentiation 14* (sCD14) er også sett, (vår ref 1.2). Men de er ikke tilgjengelig hos Fürst.

Selv om det ikke er sikre medisinske markører for å diagnostisere Sch og ASF, kan nevnte analyser være til hjelp for undergrupper med Sch og ASF.

«Nutritional psychiatry» er et økende internasjonalt fagfelt, der det legges vekt på ernæring (ref 3,4). Det er sett god effekt av ernæringstiltak ved et kostforsøk på 12 mnd for barn og voksne med ASF (ref 10). Også i Norge er man opptatt av sammenhengen ernæring og psykisk helse (ref 5, 6, <https://braingut.no/team/>).

Forskningen om at matintoleranse kan påvirke både Sch og ASF, er i dag stadig mer anerkjent for undergrupper av dem. I tillegg kan analyse av *antigliadin-antistoff (AGA) IgA* avkrefte / bekrefte om gluten har betydning. Det kan være til god hjelp, usikkerhet kan gi kostforsøk på egenhånd, eller at det søkes hjelp hos alternative miljøer der kvalifikasjonene er ukjent. Sammen med nevnte ernæringsvurdering kan det indikere hvem som kan hjelpes med ernæringstiltak / kostintervensjon.

Hjernen trenger alle næringsstoffene. Derfor kan ubalansert kosthold gi uheldig effekt i hjernen. Derfor anbefaler vi en kostvurdering, analyse av ernæringsstatus og metabolitter. En kjent metabolitt fra aminosyren fenylalanin gir hjerneskade (fenylketonuri / Føllings sykdom).

Det er kjent at regjeringen ønsker nye tiltak for behandling av psykiske lidelser, som i økende grad rammer fler og fler. Vi vil påpeke at nevnte analyser har stor betydningen for barn og unge. Når analyser indikerer en anormalitet, kan intervensjon gi betydelig samfunnsøkonomisk god effekt, gi bedre livsforhold for dem som hjelpes, deres pårørende og redusert behov for hjelpetiltak.

Aftenposten [14.oktober 2022](#) nevner at det var 1600 barn på private institusjoner i 2021, det kostet staten 2.6 milliarder i 2021, og ett barn kostet mer enn 18 millioner på enetiltak. Om noen av barna kan hjelpes med de nevnte medisinske / ernæringsanalyser, vites ikke. Men muligheten er til stede, og for dem som hjelpes, blir det betydelig økonomisk effekt.

Enzymmangel i tarmen kan gi ufullstendig fordøyelse, spesielt ved at peptider (halvfordøyde protein) ikke spaltes til aminosyrer. Enkelte av peptidene kan komme i blod og til hjernen der de kan gi uønskede reaksjoner (7, 8). Forhøyede nivå av peptidene kan bestemmes analytisk, og det kan bestemmes antistoffnivå mot dem.

Vi tillater oss å nevne et kasus, det kan gjelde flere:

- Pike, 14 år, i to år stadig dårligere med psykisk lidelse; sosial isolasjon, angst, hallusinasjoner, dårlig konsentrasjonsproblemer, selvmordstanker, selvforsømmelse og ataksi; det er noen av hennes symptomer. Til slutt tok de tak i hennes mage-tarm problemer og høye IgG mot gliadin fra hvete. Hun ble frisk i løpet av en uke på glutenfri kost, men fikk straks alvorlig tilbakefall ved senere provokasjon med gluten (9).

Vi kan også nevne at enkelte reagerer på kasein fra kumelk (7).

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

- Hovedproblemstillingen for metodevurderingen, er at medisinske- og ernæringsanalyser ikke er brukt i førstelinjes vurdering i dagens behandlingstilbud ved psykiske lidelser. Ei heller er det vurdert at mange har mage-tarmproblemer. De nevnte medisinske analysene sammen med ernærings-vurdering av kostholdet, kan gi indikasjon om kostintervensjon er aktuelt, som å fjerne noen råvarer eller å ta tilskudd der mangel /stoffskeiforstyrrelser er påvist.

Vi kjenner til at noen psykiatere ønsker at slike analyser blir tatt ut ifra observerte indikasjoner, men erfarer at utredning blir avvist. De ønsker å være anonyme. Det indikerer at kunnskap om ernæringsens betydning for psykisk helse er lite kjent.

- En underproblemstilling er å få helsefaglig personale på alle nivå innen psykisk behandling kjent med de nevnte analysene og de muligheter for bedre livsbetingelser det kan gi for pasienter, pårørende og den samfunnsøkonomiske effekt. Manglende kunnskap medfører at mange pasienter og pårørende blir avvist ved at «*det mangler forskning og dokumentasjon*», noe våre dokumenter [innspill](#) og [høringssvar](#) til Autismeutvalget tilbakeviser. Utvalgets [NOU 2020:1](#) «*Tjenester til personer med autisme spekterforstyrrelser og til personer Tourettes syndrom*» har nevnt ernæringsproblemer mange ganger, men ikke i oppsummeringen. Det viser manglende forståelse av ernæringsens betydning for undergrupper med ASF.
- Et annet underproblem er å få pasientene til å godta endringer når det er medisinsk tilrådet, det kan hjelpes ved ernæringsfaglig og psykologisk helsefaglig kompetanse. Kostråd blir tilsvarende som ved matallergi.

\*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?)

De nevnte analyser er bare unntaksvis tilbudt disse pasientgruppene i dag.

Staus av analysene i Norge i dag:

- Først laboratorium har analyse av *Høy-sensitivt C-reaktivt protein* hs-CRP.
- Lab1 har analyse for matoverfølsomhet.
- Det spørres meget sjeldent om ernæringsproblematikk, mage-tarm etc.

Analysene vil komme i tillegg til dagens utredninger av psykiske lidelser ved schizofreni og ASF. Ernæringsproblematikk kan være nevnt i pakkeforløp, men helsefaglige team inkluderer sjeldent ernæringsfaglig kunnskap.

Aktuelle grupper for analyse av biologiske markører og ernæringsproblemer

- Barn / unge / voksne der dagens behandlingstilbud ikke gir ønsket effekt.
- Ungdom på enetiltak, barn med «uforklarlig vold», det er ikke kjent om stoffskifte- eller ernæringsproblemer kan avhjelpe, men muligheten er til stede.
- Mange av de innsatte i dag har psykiske lidelser, vi vet ikke om noen kan hjelpes ved ernærings-psykiatri, men muligheten er til stede.
- Voksne med Sch og ASF.

Kurativ behandling, det er ikke kjent hvem som kan hjelpes, med forskning viser at undergrupper med Sch og ASF kan hjelpes. Det vil ha stor effekt for deres og de pårørendes livsbetingelser.

Personer som på medisinsk grunnlag anbefales å endre sitt kosthold, trenger ernæringsråd tilsvarende dem som har matallergi mot samme råvarer.

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

Eventuelle kommentarer til bruken av metoden:

Det «nye» med metoden, er at analysene og vurderingene finnes, men blir ikke tatt i bruk ved utredning av psykiske lidelser.

Prisen på de medisinske analysene forsvares ved at de som hjelpes, kan ha redusert behov for dagens behandlingstilbud: medisiner med deres bivirkninger; institusjonsopphold; pedagogiske tiltak; pårørendes omkostninger etc.

Det er ofte påpekt at nevnte ernæringstiltak ikke hjelper alle, og da er de ikke aktuelle. Men dagens medisintilbud og behandlingstilbud må også tilpasses den enkelte, så de individuelle tilpasningene er viktig for begge.

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) ☐

- Siden det allerede finnes aktuelt analyseutstyr på medisinske laboratorier, kreves det ikke nye høyspesialiserte tjenester.
- Det kan være behov for et nasjonalt tilbud i innføringsfasen.
- Det kreves heller ikke nytt oppsett av helsetjenesten, det krever utvidet fagkunnskap i helsetjenesten for ernæringens betydning for psykisk helse.

8. Finansieringsansvar Ja      Nei

Har spesialisthelsetjenesten et finansieringsansvar for metoden i dag? ☐ ☒

Vil spesialisthelsetjenesten kunne få finansieringsansvar for metoden? ☒ ☐

Eventuelle kommentarer:

Det vil bli et litt høyere forbruk av medisinske analyser, men totalt sett vil det bli økonomisk fordelaktig, tatt i betraktning av redusert behov for behandlingstilbud.

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

☐ ☒

Angi eventuelt hvilke og kommenter eventuelt behov for endringer:

Behovet for medisinske analyser er dokumentert i NOU 2020:1 punkt 3.1.6 under

Anbefalt innhold i utredning av autisme:

*«I henhold til retningslinjen skal en autismeutredning inneholde følgende [...] - blodprøver og urinprøver for å undersøke for stoffskiftesykdommer, cøliaki, autoimmune sykdommer, jernmangel, leversykdom og allergi».*

Dessverre er dette, og mulig kostintervensjon utelatt i anbefalingene, og da blir disse analysene oversett og ofte avvist som uaktuelle, selv om ubalansert kosthold og gastrointestinale problemer er sett hos mange med Sch og ASF. Det er viktig at disse analysene: inflammasjonsmarkør og ernæringsstatus blir standardisert del av diagnosevurderingene ved Sch og ASF.

Den samfunnsøkonomiske effekten er viktig. NOU 2020:1 (avsnitt 9.4s 161):

*«Total samfunnsøkonomisk kostnad er anslått å være 147-167 millioner kroner i året, 645 000 kroner per pasient per år».*

For hvert barn som kan hjelpes til enklere / avslutte hjelpetiltak, vil det gi betydelig samfunnsøkonomisk effekt.

Vi siterer fra «Lærebok i psykiatri», 2018 redigert av U. Malt (ref 5).

*Sitat: «..ikke-medisinere [...] kan overse viktige somatisk differensialdiagnostikk informasjon [...] (s 200); og «.. det legges vekt på at man som et minimum tar en del enkle blodprøver av alle pasienter som utredes for psykiske lidelser...» s 226- 7.*

Ernæring er ofte nevnt i læreboken som supplerende informasjon med liten tekst.

Flere regjeringer har etterlyst tiltak med samfunnsøkonomisk effekt.

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?))

Fagområdene er psykisk helse, ernæring, kosttilbud og laboratorieanalyser.

Vi har prioritert pasienter innen Schizofreni (Sch) og autismespekterforstyrrelser (ASF).

Helsepersonell er dem som utreder psykiske lidelser i førstelinjehandling, ansatte på medisinske laboratorier og annet helsepersonell på institusjoner. Etter hvert også ansatte med ansvar for kosthold.

De medisinske analysene gjelder pasienter med psykiske lidelser, metoden kan gi bedre livsforhold for pasientene – og deres pårørende.

Ved at de som hjelpes med kostintervensjon der det indikeres, får bedre livsbetingelser, kan det frigjøres midler til andre grupper.

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

Klinisk effekt

☒

Sikkerhet/bivirkninger

☒

|                              |                                     |
|------------------------------|-------------------------------------|
| Kostnader/ressursbruk        | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Kostnadseffektivitet         | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Organisatoriske konsekvenser | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Etiske                       | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Juridiske                    | <input checked="" type="checkbox"/> |

**Kostnader:** Selv om analysene koster litt, er totalkostnadene betydelig redusert ved redusert behov for hjelpetiltak.

**Etiske:** Det er etisk betenkelig å avvise test for biologiske markører med tanke på at mange kan få bedre livsbetingelser, når analysene indikerer at det kan gjøres endringer.

**Juridiske:** Vil noen kreve pasientskadeerstatning hvis analyser for biologiske markører avvises som uaktuelle, men at pasienten senere har tatt dem og fått bedre livsbetingelser?

Kommenter metoden som forslås vurdert mht. følgende punkter:

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

- Personer med psykiske lidelser, alvorlighetsgraden er individuelt.
- Vurdering av behov for institusjonsplass som for barn/ungdom.
- Personer med psykiske lidelser, med indikasjoner på at kostintervensjon kan hjelpe.
- Fortvilte pårørende, som søker dokumentasjon om analyser av biologiske markører kan gi viktig informasjon.

Forventet effekt

Det kan bli bedre livsforhold for dem som hjelpes og deres pårørende.

Effekten er best jo tidligere behov for ernæringsintervensjon vurderes, så barn og ungdom bør prioriteres i innkjørings fasen.

Det kan bli betydelig økonomisk innsparing ved redusert behov for institusjonsplass og hjelpetiltak. I Aftenposten var det nevnt pasienter som krever 4-1 bemanning, her kan dokumentert behov for endret kosthold gi betydelig effekt.

Sikkerhet og bivirkninger

Det er ingen bivirkninger ved endret kosthold. Kreves det en individuell tilpasset kostintervensjon, kan det sikres med rådgivning tilsvarende ved allergi mot de samme matvarene, det kan gis fra klinisk ernæringsfysiolog.

Redusert bruk av psykofarmaka kan gi færre bivirkninger.

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Medisinsk leksikon opplyser vår 2022:

- Schizofreni: ca 0,3 % lider av schizofreni
  - Autisme: 1-2 % av barn har autismespekter-forstyrrelser,
- Undergrupper med disse lidelsene kan trolig hjelpes med nevnte medisinske analyser.

Det er stadig flere barn og ungdom som sliter med psykiske lidelser, med skolevegring etc. Det er sett at spesielt barn kan ha glede av dokumentert behov for kostendring, både for sin skolehverdag og selvbylde (ref 9).

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Når disse analysene, inflammasjonsmarkør *hs-CRP* og ernæringsvurdering innføres, vil antall medisinske analyser øke noe, men den økede ressursbruk vil kompenseres ved at på sikt blir behovet for hjelpetiltak redusert.

Ernæringsvurdering i førstelinjetjenesten inkluderer at ernæringsfaglig kompetanse er med i helsefaglig team.

Det medfører at informasjon om mulighetene for kostintervensjon gis til helsefagarbeidere, etter hvert inn i pensum for de fleste utdannelsene, som vi i pasientforeningen Mat & atferd (M&A) tidligere har anbefalt.

Vi har funnet én artikkel om økonomisk fordelaktig effekt med kosttilskudd for en pasient med blant annet Schizoaffectiv lidelse. Behandling til \$ 59,864 snitt over 5 år, ble redusert til pasientbetalt \$ 720/år, og uten behov for psykiatrisk hjelp etter endringen. Dette er bare ett kasus, men det indikerer at økonomisk effekt kan være betydelig (ref 10).

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

Her oppgis de referanser vi har brukt i vår dokumentasjon, i tillegg har vi dokumentasjon i våre innspill og høringssvar til NOU 2020:1, se avsnitt 4.

1. Kelly DL. Anti-gliadin antibodies (AGA IgG) related to peripheral inflammation in schizophrenia. *Brain Behav Immun*. 2018 [PMID: 29074356](#)
2. Dzikowski M. The Differences between Gluten Sensitivity, Intestinal Biomarkers and Immune Biomarkers in Patients with First Episode and Chronic Schizophrenia. *J Clin Med*. 2020. [PMID: 33218214](#)
3. Adan RAH: Nutritional psychiatry: Toward improving mental health by what you eat. *Eur Neuropsychopharmacol* 2019. [PMID: 31735529](#)
4. Adams JB et al. Comprehensive Nutritional and Dietary Intervention for Autism Spectrum Disorder-A Randomized, Controlled 12-Month Trial. *Nutrients*. 2018. [PMID: 29562612](#)
5. Malt: Lærebok i psykiatri 2018. [ISBN/EAN: 9788205526624](#) blant annet s 200, 226-7, 555, 681, 683, 687, 985.
6. Bentsen og Askim, kap 5: Kosthold og psykisk helse, i boken «Psykisk helsearbeid – mer enn medisiner og samtaleterapi. 2011 [ISBN: 978-82-450-0953-8](#)
7. Jarmołowska B. Role of Milk-Derived Opioid Peptides and Proline Dipeptidyl Peptidase-4 in autism spectrum disorders. *Nutrients*. 2019. [PMID: 30621149](#)
8. Karhu E et al. Nutritional interventions for autism spectrum disorder. *Nutr Rev*. 2020 [PMID: 31876938](#)
9. Lionetti E et al. Gluten Psychosis: Confirmation of a New Clinical Entity. *Nutrients* 2015 [PMID: 26184290](#)
10. Kaplan BJ et al. Hospitalization cost of conventional psychiatric care compared to broad-spectrum micronutrient treatment: literature review and case study of adult psychosis. *Int J Ment Health Syst* 2017. [PMID: 28163777](#)

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

Lab1 i Sandvika, Bærum utfører analyser for matoverfølsomhet.  
Først analyserer hs-CRP medisinske analyser.

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

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

Pasientorganisasjonen Mat & atferd er eneste pasientorganisasjon i Norge og Norden innen mat / ernæring / immunitet og psykisk helse. Vi anbefaler medisinsk utredning før diett forsøkes.

M&A er medlem av Nansen Neuroscience Network og arrangerte med dem webinar: «[Tarm-hjerne-aksen: Hvordan kan tarmen påvirke hjernen?](#)» 28.april 2021, der internasjonale / norske forskere foreleste.

I medlemsgruppen er barneautisme dominerende, det gjenspeiles i våre innspill og høringsvar til NOU 2020:1 (se punkt 4). Men også våre voksne medlemmer hjelpes ved kostintervensjon ved andre psykiske lidelser.

Vi har faglig støtte fra våre helsefaglige medlemmer: psykiatere, klinisk farmakolog, spesialist i medisinsk mikrobiologi, spesialpedagoger, leger, farmasøyter, sykepleiere, kliniske ernæringsfysiologer og ernæringsterapeuter.

Samfunnsøkonomisk effekt vises ved blant annet Tims historie:

Gro Raugland skrev om sønnen [Tim](#), han utviklet tung barneautisme fra 3 års alder. Nå er han en normal 18 åring, etter at påviste medisinske stoffskiftefeil indikerte behov for endret kosthold. Uten mors utholdenhet og private utredninger, hadde Tim hatt stort behov for hjelpetiltak resten av livet, til en økonomisk belastning mange ganger det utredningene kostet. Boken har jeg omtalt i [Tidsskriftet for Legeforeningen](#).

Siden kostintervensjon er lite kjent ved psykiske lidelser, er det tungt for mange å bli avvist av helsepersonell med at «forskning mangler», og uten medisinske undersøkelser.

I dag er det enklere å gjennomføre kostintervensjon: matvarene er bedre deklarerert, tilbudet av «fri for» matvarer bedres daglig, og ernæringsråd kan gis som ved tilsvarende matallergi.

Er det etisk forsvarlig å nekte å vurdere kostintervensjon som behandlingstiltak? Derfor kryss på juridisk aspekt.

Det er ikke kjent hvor mange med psykiske lidelser som kan hjelpes med kostintervensjon. Om dette blir godkjent vurderingsmetode, kan det gi grunnlag for forskning innen feltet. Det mangler i Norge.

17. 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.)

Forslagsstiller er Merete Askim

Som ernæringsfysiolog, høgskolelektor EM NTNU / HiST (tidligere Høgskolen i Sør-Trøndelag), er jeg opptatt av matens mange helseeffekter.

På HiST underviste jeg i ernæring for kommende næringsmiddelteknologer / ingeniører for matindustrien og mattilsynet, med mye kontakt med Astma- og allergiforbundet. Industriens ansvar for trygg mat for allergikere, er godt forstått i mitt kvalitetssikrings-ord «Allergihygiene», som i dag benyttes i all kvalitetskontroll av mattilbud for allergikere.

Sammenhengen om mat og psykiske lidelser fikk jeg anledning til å ta opp i mange faglige fora. Blant annet forelesning om kosthold og psykisk helse i et fag seminar på Diakonhjemmet. Seminaret ga inspirasjon til en bok der jeg er medforfatter (ref 6).

Dokumentasjon om ernæring og psykisk helse er gitt i vårt innspill og høringsvar til NOU 2020:1 se punkt 4.

I starten var jeg meget skeptisk til sammenhengen mat og psykisk helse, men det utfordret meg til å lese vitenskapelig artikler om biokjemisk / medisinsk dokumentasjon om matens betydning for psykiske lidelser. Fra å være skeptiker, har jeg ledet pasientorganisasjonen Mat & atferd i mange år, nå som nestleder.

Jeg har skrevet om psykiatri og ernæring i Tidsskriftet og i Dagens Medisin:

<https://tidsskriftet.no/2018/03/kommentar/psykiatriens-vei-er-ogsa-ernaering>

<https://www.dagensmedisin.no/artikler/2021/05/08/samspillet-mellom-tarm-og-hjerne-ma-inn-i-psykiatrien/>

<https://www.dagensmedisin.no/artikler/2020/05/19/autismetjenester-forbyr-kostveiledning/>

<https://www.dagensmedisin.no/artikler/2017/12/02/aktuelt-kunnskapshull/>

<https://www.dagensmedisin.no/artikler/2016/06/24/ernaringsterapi-kan-hjelpe-mange/>

Dette tema har jeg holdt som innlegg på Faglig Forums landsdekkende kongresser i Trondheim og Oslo innen psykisk helse, fra 2009 til 2020. Mine innlegg hadde mange interesserte som ga gode tilbakemeldinger; og godt besøkt info-stand. Det kan bekreftes av kongressekretær Jan Bølstad.

## Egnethetsvurdering

### 1. Status og oppsummering

#### ID2023\_003 Individuelle kostanbefalinger basert på biokjemiske analyser som behandling for schizofreni og autisme

*Dette forslaget ble sendt inn i våren 2022, deretter revidert for så å bli trukket i juni 2022. I utredningen av dette forslaget har vi benyttet det orienterende litteratursøket som ble gjort i forbindelse med det første innsendte forslaget. Referanselisten i det nye varselet er gjennomgått på nytt.*

##### Metode og sykdom

Metoden omhandler pasientgruppen med psykiske lidelser som schizofreni og autisme. Det som ønskes vurdert er ernæringsutredning med en rekke biokjemiske analyser, hvorpå man gir individuelle kostråd basert på funn ved disse analysene. Behandlingen består av eliminasjon av enkelte matvarer eller råd om kosttilskudd.

Forslagsstiller tar til orde for bred ernæringsmessig kartlegging av pasienter i utredning og diagnostikk av pasienter med psykiske lidelser. Kartlegging av mage- og tarmproblematikk sammen med en rekke biokjemiske prøver hos pasienter med schizofreni og autisme foreslås. Nøyaktig hvilke prøver som inngår er ikke beskrevet, men flere nevnes. Hvordan prøvesvarene tolkes og benyttes som grunnlag for individuelle anbefalinger gjøres ikke rede for.

Forslagsstiller påpeker analysene kan være til hjelp for undergrupper av pasienter med schizofreni og autisme ved at matintoleranser avdekkes. Matintoleranser kan påvirke symptombildet, og behandling av disse kan bedre symptomer. Ifølge forslagsstiller kan denne nevnte intervensjonen gi bedre livsforhold for pasient og pårørende, føre til redusert behov for hjelpetiltak hos den enkelte og det kan være samfunnsøkonomisk gunstig. Forslagsstiller omtaler dette fagområdet som *ernæringspsykiatri*. Dette beskrives som et voksende internasjonalt fagfelt hvor man er opptatt av sammenhengen mellom ernæring og psykisk helse. Viktigheten av ernæringsmessig utredning av pasienter som ledd i utredning- og diagnostikk av pasienter med psykiske symptomer understrekes.

##### Dokumentasjon

Vi har i vårt orienterende søk (og i litteratur tilsendt fra forslagsstiller) ikke funnet vitenskapelig dokumentasjon i form av kliniske effektstudier for denne spesifikke metoden, hverken når det gjelder symptombedring, uønskede effekter eller helseøkonomiske forhold.

Vi har identifisert oppsummert forskning (systematiske oversikter) av effekten av ulike kostintervensjoner ved tilstandene schizofreni og autisme i et orienterende søk. Dette omfatter studier med alt fra spesifikke dietter/tilskudd til generelle kostråd. Ingen ser ut til å ha inkludert studier som gir individuelle kostråd basert på et bredt sett av prøver som kan sammenlignes med det som foreslås her. Kort oppsummert virker det ifølge disse systematiske oversiktene å være lite dokumentasjon på at kostråd har effekt ved schizofreni. Ved autisme ser en stor andel av studiene som er gjennomført ut til å ha undersøkt effekt av gluten- og kaseinfri diett. Effektdokumentasjonen virker å være sparsom eller mangelfull. Vi understreker at disse oppsummeringene sannsynligvis ikke er overførbare til metoden som

foreslås her. Forslagsstiller viser til flere studier om patofysiologiske mekanismer i forslaget, men vi har fokusert på klinisk effektdokumentasjon i denne utredningen.

### Oppsummering

Metoden som foreslås består av et bredt og ikke tydelig definert testpanel hvor prøvesvar benyttes for å gi kostråd. Slik vi forstår dette varselet ønsker forslagsstiller å innføre et helt nytt fagområde i klinisk praksis. En metodevurdering er lite egnet for et slikt formål. Vi har funnet effektdokumentasjon fra kliniske studier av kostråd ved schizofreni og autisme, men vi har ikke funnet effektdokumentasjon fra kliniske studier som benytter metoden som beskrives, eller metoder som kan tenkes å være sammenlignbare. Vi anbefaler derfor ikke at det bestilles en metodevurdering.

|                                                                                                                  |                                                                                                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Populasjon:</b> Pasienter med schizofreni og autisme                                                          | <b>Komparator:</b> Konvensjonell behandling (psykiatrisk behandling, medikamentell behandling osv.)                                                    |
| <b>Intervensjon:</b> Kostråd (eliminasjon av matvarer / kosttilskudd) basert på bred utredning med ulike prøver. | <b>Utfall:</b> Effekt (inkludert relevante utfallsmål på symptomer, behov for hjelpetiltak, behov for annen behandling osv.). Sikkerhet. Helseøkonomi. |

### Forslag til fagekspert:

| 1.2 Metodetype                       | 1.3 Fagområde                                                                                               | 1.4 Tagger/søkeord                                                                                                                                                       |
|--------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Prosedyrer og organisatoriske tiltak | <b>Hovedområde:</b><br><b>1: Psykiske lidelser og ruslidelser</b><br>2: Velg fagområde<br>3: Velg fagområde | Underområde:<br>Velg eventuelt underområde                                                                                                                               |
|                                      |                                                                                                             | <input type="checkbox"/> Tilhørende diagnostikk<br><input type="checkbox"/> Genterapi<br><input type="checkbox"/> Medisinsk stråling<br><input type="checkbox"/> Vaksine |

| 1.5 Status for godkjenning                                                                                                                                    | 1.6 Finansieringsansvar                                                                                                                                                    | 1.7 Status for bruk                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Markedsføringstillatelse<br><input type="checkbox"/> FDA godkjenning<br><input type="checkbox"/> CE-merking<br><br><b>Kommentar:</b> | <input checked="" type="checkbox"/> Specialisthelsetjenesten<br><input type="checkbox"/> Folketrygd<br><input type="checkbox"/> Kommune<br><input type="checkbox"/> Annet: | <input type="checkbox"/> Under utvikling<br><input type="checkbox"/> Under innføring<br><input type="checkbox"/> Revurdering<br><br><input type="checkbox"/> Brukes i Norge<br><input type="checkbox"/> Brukes i EU/EØS<br><input type="checkbox"/> Ny/endret indikasjon<br><input type="checkbox"/> Ny/endret metode<br><br><b>Kommentar:</b> De biokjemiske analysene som ligger til grunn for analysene, er en kombinasjon av veiletblerte og eksperimentelle prøver. |

### 1.8 Bestillingsanbefaling

|                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>1:</b> <input type="checkbox"/> Fullstendig metodevurdering<br><input type="checkbox"/> Effekt<br><input type="checkbox"/> Helseøkonomi<br><input type="checkbox"/> Etikk<br><input type="checkbox"/> Sikkerhet<br><input type="checkbox"/> Organisasjon<br><input type="checkbox"/> Jus | <b>3:</b> <input type="checkbox"/> Forenklet metodevurdering<br>A: <input type="checkbox"/> Effekt, sikkerhet og helseøkonomi<br>B: <input type="checkbox"/> Effekt og sikkerhet<br>C: <input type="checkbox"/> Helseøkonomi<br>D: <input type="checkbox"/> Kartleggingsoversikt |
| <b>2:</b> <input type="checkbox"/> Hurtig metodevurdering <i>basert på dokumentasjonspakke fra produsent</i>                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

**Kommentar:** Vi anbefaler ingen metodevurdering basert på manglende effektdokumentasjon.

### 3. Beskrivelse av metoden

#### ID2023\_003 Individuelle kostanbefalinger basert på biokjemiske analyser som behandling for schizofreni og autisme

Generisk navn

Produktnavn

Produsenter

#### 3.1 Beskrivelse av metoden

##### Status og prinsipp for metode

Forslagsstiller omtaler dette fagområdet som *ernæringspsykiatri*. Det handler om å gi individuelle kostråd basert på ulike biokjemiske analyser som behandling for psykiske lidelser. Forslagsstiller ønsker effekt på schizofreni og autisme vurdert. Forslagsstiller foreslår en bred ernæringsmessig utredning. Nøyaktig hvilke prøver som inngår er ikke beskrevet, men stoffskiftemetabolitter og antistoffer mot ulike peptider nevnes generelt. Høy-sensitivt C-reaktivt protein (hs-CRP), antigliadin-antistoff IgA, interleukin-6 og soluble cluster of differentiation nevnes spesifikt. Analysene omfatter både analyser som er veletablerte i klinisk praksis i den norske helsetjenesten og andre mer eksperimentelle prøver. Resultater fra disse undersøkelsene legges til grunn for kostanbefalinger. Behandlingen består i råd om kosttilskudd eller eliminasjon av matvarer. Forslagsstiller beskriver ikke hvilke tolkninger som gjøres av de ulike prøvesvarene og hvordan disse benyttes i anbefalingene.

##### Potensiell nytte

Forslagsstiller beskriver potensiell nytte som symptombedring ved tilstandene schizofreni og autisme hos enkelte undergrupper. Hvilke undergrupper dette gjelder er ikke spesifisert.

Ved symptombedring kan ifølge forslagsstiller behov for medikamentell behandling, institusjonsopphold, pedagogiske tiltak og pårørendes omkostninger reduseres. Forslagsstiller vurderer dette som kostnadmessig gunstig ved at det øvrige behandlingsbehovet reduseres.

##### Sikkerhetsaspekter og risikoforhold

Forslagsstiller beskriver ingen bivirkninger ved endret kosthold, og at redusert bruk av psykofarmaka potensielt kan gi færre bivirkninger.

Refleksjon: Selve intervensjonen innebærer å eliminere matvarer med enkelte stoffer fra kostholdet, eller supplerende behandling med kosttilskudd. Potensiell risiko ved å eliminere matvarer vil være at pasientene kan utvikle mangeltilstander som følge av behandlingen. I tillegg kan gastrointestinale symptomer oppstå. Det vil også være potensiell risiko ved å redusere eller avslutte annen behandling (for eksempel medikamentell behandling) dersom man opplever mulig effekt av kostjusteringene.

##### Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Forslagsstiller trekker fram potensiell nytte hos pasienter med schizofreni og depresjon i dette forslaget.

##### Dagens behandling

Dagens behandling tilpasses individuelt og omfatter blant annet medikamentell og psykiatrisk behandling. Vi går ikke i nærmere detalj på dette for hver av tilstandene.

##### Kommentar fra SLV ved Companion Diagnostics

#### 3.2 Referanser

## 4. Dokumentasjonsgrunnlag

### ID2023\_003 Individuelle kostanbefalinger basert på biokjemiske analyser som behandling for schizofreni og autisme

#### 4.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Vi har gjort et orienterende søk etter oppsummert forskning om kostintervensjoner ved schizofreni og autisme. Vi fant ingen oppsummert forskning hvor kostintervensjoner ble initiert på bakgrunn av et sett av biokjemiske prøvesvar. De systematiske oversiktene vi nevner her besvarer dermed ikke problemstillingen om individuelle kostanbefalinger basert på et sett av biokjemiske prøver som ledd i en bred ernæringsutredning. Vi har likevel tatt disse med for å gi en oversikt over dokumentasjonen på effekt av kostintervensjoner ved disse to diagnosene. Vi omtaler relevante oversikter med publikasjonsår 2018 eller senere for tilstandene nedenfor.

Vi har ikke søkt etter primærforskning (inkludert pågående og publiserte studier). Vi kan ikke utelukke at det finnes slike studier som foreløpig ikke er inkludert i oppsummert forskning.

##### Schizofreni

Zagorska 2020 (1): Oversikt med fokus på tarm-hjerne akse som oppsummerer probiotikas effekt på ulike psykiske lidelser. De fant ingen effekt av probiotika på schizofreni-symptomer.

Levinta 2018 (2): Oppsummerer effekt av glutenfri diett på schizofreni. Inkluderte 9 studier, hvorav kun 1 var randomisert. Noen studier rapporterte symptombedring, andre ikke. De konkluderer med at mer forskning er nødvendig.

##### Autisme

Systematisk oversikt (Keller 2021) (3): Oppsummerer effekt av gluten- og kaseinfri diett hos barn med autisme (3-17 år). Inkluderte 6 randomiserte kontrollerte studier (totalt 143 pasienter). De fant ingen effekt på symptomer, foreldre-rapportert funksjonsnivå eller adferdsvansker. De fant imidlertid at diettene kunne føre til uønskede gastrointestinale bivirkninger. Tillit til resultater (GRADE): lav og svært lav.

Systematisk oversikt (Monteiro 2020) (4): Oppsummerer effekten av ernæringsintervensjon hos barn og ungdom med sykdommer i autismspekteret. Inkluderte til sammen 18 kontrollerte studier, hvorav 16 var randomiserte. De fleste studiene undersøkte effekt av gluten- og kaseinfri diett. De gjorde ingen meta-analyser, men beskriver resultatene fra studiene. De konkluderte med at selv om noen studier rapporterer symptombedring av intervensjonene, er det lite vitenskapelig evidens for å anbefale ernæringstilskudd eller diettbehandling hos barn og unge med autisme.

Systematisk oversikt (Fraguas 2019) (5): Oppsummerer effekten av kostintervensjoner hos unge med autisme. Inkluderte 27 dobbelt blindede, randomiserte studier (1028 pasienter). Fant at kosttilskudd (omega-3, vitaminer, andre tilskudd) var mer effektivt enn placebo på symptomer, funksjon og andre kliniske domener. Effektstørrelsene var små. De konkluderer med at funnene ikke støtter uspesifikke kostintervensjoner som behandling for autisme, men at noen spesifikke intervensjoner potensielt kan spille en rolle i bedring av symptomer og funksjon hos disse pasientene.

Piowarczyk 2018 (6): Undersøker effekt av gluten- og kaseinfri diett som behandling for autisme hos barn. Inkluderte 6 randomiserte studier (214 pasienter). Gjør ikke meta-analyser, men beskriver resultatene i studiene. Konklusjon: Lite evidens for at gluten- og kaseinfri diett gir symptombedring hos barn med autisme.

Li 2018 (7): Undersøker om kosttilskudd for å korrigere ernæringsmangler fører til symptombedring. Inkluderte 18 randomiserte studier som undersøkte effekt av 5 ulike tilskudd. Konklusjon: Lite evidens for at korrigering av ernæringsmangler fører til symptombedring hos pasienter med symptomer i autismspekteret.

#### 4.2 Pågående kliniske studier

| Populasjon<br>(n=antall deltakere)       | Intervensjon | Kontrollgruppe | Hovedutfallsmål | Studienummer | Tidsperspektiv<br>resultater |
|------------------------------------------|--------------|----------------|-----------------|--------------|------------------------------|
| Vi har ikke søkt etter pågående studier. |              |                |                 |              |                              |
|                                          |              |                |                 |              |                              |
|                                          |              |                |                 |              |                              |

#### 4.3 Metodevurderinger og –varsel

|                                                                           |                              |
|---------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| <b>Metodevurdering<br/>- nasjonalt/lokalt -</b>                           | Ingen relevante identifisert |
| <b>Metodevurdering /<br/>systematiske oversikt<br/>- internasjonalt -</b> | Se oversikt over             |
| <b>Metodevarsel</b>                                                       | Ingen relevante identifisert |
| <b>Publikasjoner ved<br/>revurdering</b>                                  | Ikke relevant                |

#### 4.5 Referanser

## 5. Versjonslogg

ID2023\_003 Individuelle kostanbefalinger basert på biokjemiske analyser som behandling for schizofreni og autisme

| 5.1 Dato                                    | 5.2 Endringer gjort i dokument |
|---------------------------------------------|--------------------------------|
| 18.11.2022                                  | Laget metodevarsel             |
| Klikk eller trykk for å skrive inn en dato. |                                |
| Klikk eller trykk for å skrive inn en dato. | [Skrive hva som er gjort nytt] |

## Referanser

1. Zagórska A, Marcinkowska M, Jamrozik M, Wiśniowska B, Paśko P. From probiotics to psychobiotics - the gut-brain axis in psychiatric disorders. *Benef Microbes* 2020;11(8):717-32.
2. Levinta A, Mukovozov I, Tsoutsoulas C. Use of a Gluten-Free Diet in Schizophrenia: A Systematic Review. *Adv Nutr* 2018;9(6):824-32.
3. Keller A, Rimestad ML, Friis Rohde J, Holm Petersen B, Bruun Korfidsen C, Tarp S, et al. The Effect of a Combined Gluten- and Casein-Free Diet on Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 2021;13(2).
4. Monteiro MA, Santos A, Gomes LMM, Rito R. AUTISM SPECTRUM DISORDER: A SYSTEMATIC REVIEW ABOUT NUTRITIONAL INTERVENTIONS. *Rev Paul Pediatr* 2020;38:e2018262.
5. Fraguas D, Díaz-Caneja CM, Pina-Camacho L, Moreno C, Durán-Cutilla M, Ayora M, et al. Dietary Interventions for Autism Spectrum Disorder: A Meta-analysis. *Pediatrics* 2019;144(5).
6. Piwowarczyk A, Horvath A, Łukasik J, Pisula E, Szajewska H. Gluten- and casein-free diet and autism spectrum disorders in children: a systematic review. *Eur J Nutr* 2018;57(2):433-40.
7. Li YJ, Li YM, Xiang DX. Supplement intervention associated with nutritional deficiencies in autism spectrum disorders: a systematic review. *Eur J Nutr* 2018;57(7):2571-82.

## Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2023\_003

### Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

#### 1. Hvilket/e nasjonale faglige retningslinjer/krefthandlingsprogrammer kan påvirkes og status?

(Ingen / navn på retningslinjen; oppdatert år etc.).

Ingen

#### 2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

#### 3. Kontaktperson i Helsedirektoratet -representant for retningslinje/handlingsprogram:

Navn:

E-post:

Tlf.:

#### 4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

### Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

#### 5. Er finansieringsansvaret for metoden plassert hos RHF-ene?

JA ☐, siden.....(dato)..... NEI ☐

#### 6. Innspill til plassering av finansieringsansvaret og evt. andre innspill relatert til finansiering:

## Saksnummer 005-23 Oppsummering fra sekretariatet

### **ID2023\_004 Mupirocin nesesalve som forebyggende behandling av postoperative infeksjoner ved protesekirurgi i knær og hofter (Forslag)**

#### **Kort om metoden fra forslaget:**

- Forslagstiller jobber ved Sykehuset Innlandet.
- Forslagstiller ønsker vurdert om bruk av nesesalve (mupirocin), som dekolonisering av *Staphylococcus aureus* før protesekirurgi, er en kostnadseffektiv metode for å redusere antall infeksjoner etter protesekirurgi i knær og hofter. Og om det evt. har noen negative effekter med tanke på utvikling av resistens.
- Forslagstiller skriver at det blir hevdet at det er en kost-nytte effekt ved å dekontaminere alle pasienter ved at alle post operative infeksjoner går ned. Infeksjon i en protese medfører betydelig høyere morbiditet og en betydelig kostnad for samfunnet med forlenget liggetid, flere operasjoner og langvarig antibiotikabehandling.
- Retningslinjene i dag er slik at man skal gi profylaktisk antibiotika intravenøst ifb. med selve inngrepet.
- Estimerer at 20.000 pasienter er aktuelle for metoden i Norge.

#### **Egnehetsvurdering fra Folkehelseinstituttet:**

- Mupirocin er et antibiotika aktiv mot aerobe, gram-positive kokke-bakterier som f.eks. *S.aureus*. Virkningsmekanismen for hvordan dekolonisering i nesen kan hindre postoperativ infeksjon etter protesekirurgi fremstår som uklar.
- Dekoloniseringen i nese skal være et tillegg til dagens profylaksebehandling med intravenøs cefalotin.
- Mupirocin er ikke markedsført i Norge, og brukes på registreringsfritak gjennom søknad til SLV. Bruk av mupirocin nesesalve til dekolonisering av *S.aureus* som rutinemessig infeksjonsprofylakse ved protesekirurgi vil være utenfor godkjent indikasjon (off-label).
- I følge forslagstiller har enkelte sykehus allerede tatt i bruk metoden.
- Det er identifisert en pågående klinisk randomisert kontrollert studie. Usikkert når studien forventes ferdigstilt. Det er også identifisert en pågående lokal mini-metodevurdering ved Vestre Viken som skal omhandle perioperativ dekolonisering av *S.aureus* for å redusere alvorlig postoperativ sårinfeksjon. I tillegg er det identifisert to internasjonale systematiske oversikter og metaanalyser (2005-2016). Og to metodevurderinger; en fra Canada (fullstendig metodevurdering, publisert i 2022) og en fra NICE (UK) (publisert i 2019). Finnes også en retningslinje fra Quebec, Canada (2018).
- Folkehelseinstituttet foreslår en nasjonal metodevurdering som undersøker evidens for effekt og sikkerhet særlig med tanke på risiko for resistensutvikling, i tillegg til helseøkonomi.

# NYE METODER

## Innspill fra klinikere (vedlagt):

### Innspill 1 (kliniker ved A-hus):

- Metoden er diskutert under «International Conference Philadelphia 2018». Konferansen var en «konsensuskonferanse» og de enkelte spørsmålene man tok opp ble stemt over i plenum (Delphi prosess).
- Link til kilder og funn her: <https://icmphilly.com/wp-content/uploads/2018/11/General.pdf>. Se pkt. 1.5 og sprm. 1 og 2.
- Innspillegiver tar forbehold om at han ikke kjenner til, eller har undersøkt for studier som er kommet etter 2018, og om det skulle være studier som skulle rokke ved konklusjonen fra ICM Philadelphia.

### Innspill 2 (kliniker ved Sykehuset Innlandet):

- NICE guidelines belyser resistensspørsmålet og advarer mot å dekolonisere alle rutinemessig. Litteraturen ellers handler som regel om å screene pasienter som skal opereres for gule stafylokokker (MRSA i en del internasjonal litteratur) før dekolonisering, for så å dekolonisere de som viser seg å være bærere. Norge har i dag ikke et MRSA-problem i ortopedisk kirurgi, men utstrakt bruk av dette midlet kan kanskje bidra til det skjer en gang?
- Innspillet har med seg noen uttrekk fra guidelines til NICE (se innspill vedlagt). Kliniker skriver at det er mulig å lese NICE guidelines som en anbefaling som sier «ikke gjør dette som standard med alle, fordi risikoen for resistensutvikling er høy».
- Metoden er i bruk ved noen sykehus i dag og har kanskje vært det i 5-6 år.
- Det vil være god hjelp å få belyst dette av Nye metoder.

## Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:

Helse Vest RHF: Innspill (2) - vedlagt.

Helse Nord RHF: Ingen innspill.

Helse Sør-Øst RHF: Ingen innspill.

Helse Midt Norge RHF: Ingen innspill.

### Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Nasjonal faglig retningslinje for bruk av antibiotika i sykehus kan bli påvirket. Ser behov for en forenklet metodevurdering. Kan være aktuelt i anbefalinger i antibiotika profylakse som er til revisjon.

Finansieringsdivisjonen: Brukes på blå resept § 4 for å behandle MRSA i henhold til retningslinjer, men helseforetak har finansieringsansvar hvis behandlingen skjer på sykehus og til annen utprøvende bruk som f.eks foreslått.

# Forslag om nasjonal metodevurdering

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

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

## Opplysninger om forlagsstiller

|                                       |                                     |
|---------------------------------------|-------------------------------------|
| Navn/kontaktperson                    | Helge Wangen                        |
| Eventuell organisasjon/arbeidsplass   | Ort avd Sykehuset Innlandet         |
| Kontaktinformasjon (e-post / telefon) | helge.wangen@sykehuset-innlandet.no |
| Dato for innsending av forslag        | 27.10.22                            |

## Opplysninger om metoden som foreslås

### 1. Forslagstillers tittel på forslaget:\*

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

Bør alle protesepasienter dekoloniseres for staph aureus ved bruk av salve i nesen før protesekirurgi?

### 2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Er bruk av nesesalve (mupirocin) en kostnadseffektiv metode for å redusere antall infeksjoner etter protesekirurgi i knær og hofter.

Har det evt noen negative effekter mtp utvikling av resistens?

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

Det blir hevdet at det er en kost-nytte effekt ved å dekontaminere alle pasienter ved at antall post operative infeksjoner går ned. Hvis dette stemmer bør alle sykehus i Norge som setter inn proteser starte med dette. Grunnen til det er at en infeksjon i en protese medfører betydelig høyere morbiditet og en betydelig kostnad for samfunnet med forlenget liggetid, flere operasjoner og langvarig antibiotikabehandling.

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.\*

Kost-nytte

Risiko knyttet til resistens

\*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?)

Retningslinjene slik de er i dag er profylaktisk antibiotika intravenøst ifb med selve inngrepet.

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

Eventuelle kommentarer til bruken av metoden:

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

Legemiddel ☒

Medisinsk utstyr som er CE-merket\* ☐

\*Angi klassifisering og bruksområde:

Salve med mupirocin

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:

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?))

Alle pasienter som sak få satt inn proteser i hofte og knær, ca 20.000 pasienter pr år i Norge

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

Stor

Forventet effekt

Usikker

Sikkerhet og bivirkninger

Økende resistens mot antibiotika som et resultat av metoden??

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

20.000

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

moderat

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

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.

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

## Egnethetsvurdering

### 1. Status og oppsummering

ID2023\_004 Mupirocin nesesalve som forebyggende behandling av postoperative infeksjoner ved protese kirurgi i kne og hofte

#### 1.1 Oppsummering

Forslag innsendt fra ortopedisk avdeling ved Sykehuset Innlandet. Metoden omhandler bruk av mupirocin nesesalve for dekolonisering av *Staphylococcus aureus* før protese kirurgi i kne og hofte, for å redusere risiko for postoperative infeksjoner. Dette vil være et tillegg til standard intravenøs antibiotikaprofylakse med cefalotin. Behandlingen vil gjelde alle pasienter som skal gjennomgå protese kirurgi i kne/hofte; ca 20 000 pasienter per år. Metoden er tatt i bruk ved enkelte sykehus i Norge.

**Populasjon:** personer som skal gjennomgå protese kirurgi i kne og/eller hofte

**Komparator:** standard profylaksebehandling med intravenøs antibiotika

**Intervensjon:** profylakse med mupirocin salve i nesen i tillegg til standard profylakse

**Utfall:** postoperative infeksjoner (infeksjonsrate), resistensutvikling, reinnleggelse, uønskede hendelser

**Forslag til fagekspert:** ortopeder, farmakologer, infeksjonsmedisinere, nasjonalt kompetansesenter for antibiotikabruk i spesialisthelsetjenesten

#### 1.2 Metodetype

Legemiddel

#### 1.3 Fagområde

**Hovedområde:**

1: Infeksjonssykdommer

2: Muskel-, skjelett- og bindevevssykdommer

3: Velg fagområde

**Underområde:**

Velg eventuelt underområde

#### 1.4 Tagger/søkeord

☐ Tilhørende diagnostikk

☐ Genterapi

☐ Medisinsk stråling

☐ Vaksine

#### 1.5 Status for godkjenning

☐ Markedsføringstillatelse

☐ FDA godkjenning

☐ CE-merking

#### 1.6 Finansieringsansvar

☒ Spesialisthelsetjenesten

☐ Folketrygd

☐ Kommune

☐ Annet:

#### 1.7 Status for bruk

☐ Under utvikling

☐ Under innføring

☐ Revurdering

☒ Brukes i Norge

☐ Brukes i EU/EØS

☐ Ny/endret indikasjon

☐ Ny/endret metode

**Kommentar:** legemidler har ikke markedsføringstillatelse i Norge og er derfor kun tilgjengelig på godkjenning fritak gjennom søknad til SLV

**Kommentar:** ifølge forslagsstiller er mupirocin nesesalve ved protese kirurgi tatt i bruk ved enkelte sykehus i Norge

#### 1.8 Bestillingsanbefaling

1: ☒ Fullstendig metodevurdering

☒ Effekt

☒ Helseøkonomi

☐ Etikk

☒ Sikkerhet

☐ Organisasjon

☐ Jus

3: ☐ Forenklet metodevurdering

A: ☐ Effekt, sikkerhet og helseøkonomi

B: ☐ Effekt og sikkerhet

C: ☐ Helseøkonomi

D: ☐ Kartleggingsoversikt

2: ☐ Hurtig metodevurdering baseres på dokumentasjonspakke fra produsent

**Kommentar:** det virker hensiktsmessig å gjennomføre en nasjonal metodevurdering, som undersøker evidens for effekt og sikkerhet særlig med tanke på risiko for resistensutvikling, i tillegg til helseøkonomi.

## 2. Punktoppsummering

### ID2023\_004 Mupirocin nesosalve som forebyggende behandling av postoperative infeksjoner ved protesekirurgi i kne og hofter

#### 2.1 Om metoden

- Metoden omhandler dekolonisering av *Staphylococcus aureus* med mupirocin nesosalve før protesekirurgi i knær og hofter
- Mupirocin er et antibiotika aktiv mot aerobe, gram-positive kokke-bakterier
- Dekoloniseringen i nese skal være et tillegg til dagens profylaksebehandling med intravenøs cefalotin
- Metoden skal gjelde for alle pasienter som skal gjennomgå protesekirurgi i knær og hofter, ca 20 000 pasienter hvert år
- Hensikt: redusere antall postoperative infeksjoner etter protesekirurgi
- Risikoforhold: økt risiko for resistensutvikling
- Mupirocin er ikke markedsført i Norge, og brukes på registreringsfritak, gjennom søknad til SLV
- Ifølge forslagsstiller har enkelte sykehus allerede har tatt i bruk denne metoden

#### 2.2 Om dokumentasjonsgrunnlaget

- Norske metodevurderinger
  - En minimetodevurdering påbegynt i 2022, ved Vestre Viken HF
- Internasjonale metodevurderinger
  - En fullstendig metodevurdering fra Ontario Health, Canada, 2022, med effekt, sikkerhet, og helseøkonomi
- Systematiske oversikter
  - To systematiske oversikter fra hhv 2005 og 2016
- Internasjonale retningslinjer
  - En retningslinje fra Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) Quebec, Canada (2018)

#### 2.3 Om helseøkonomi

- En økonomisk analyse for norsk helsetjeneste bør inkludere alle relevante kostnader knyttet til metoden og eventuelle besparelser forbundet med redusert forekomst av postoperative infeksjoner og alle helsegevinster/bivirkninger knyttet til intervensjonen og komparatoren, i henhold til tilgjengelig dokumentasjonen for effekt og sikkerhet samt norsk klinisk praksis og epidemiologiske data.
- Helseøkonomisk vurdering var en del av den nylig publiserte metodevurderingen fra Canada (Ontario Health, 2022) som sammenlignet universal profylakse (alle kirurgiske pasienter), målrettet behandling med mupirocin (pasienter som tester positiv for *Staphylococcus aureus*) med ingen intervensjon/placebo. Universal profylakse med mupirocin var både kostnadsbesparende og bidro med reduksjon med 32 tilfeller av postoperative infeksjoner per 10 000 pasienter sammenlignet med ingen intervensjon. Strategien med målrettet behandling (screening og behandling av bærere) med mupirocin var forbundet med reduksjon med 22 tilfeller av infeksjoner per 10 000 pasienter, men også høyere kostnader for helsetjenesten [9].
- En tidligere økonomisk evaluering fra Storbritannia (del av NICE retningslinjer oppdatert i 2019) brukte en modell basert på et beslutnings tre hvor tre strategier var sammenlignet: 1. universal profylakse med mupirocin; 2. screening for *Staphylococcus aureus* og behandling med mupirocin og 3. standard behandling uten mupirocin. Resultatene fra denne vurderingen viser at universal profylakse med mupirocin er kostnadseffektiv og dominerer (har både bedre effekt og er kostnadsbesparende) både "screen and treat" og standard behandling strategiene. Resultatene var sensitive for underliggende risiko for infeksjoner. Mupirocin er mindre kostnadseffektiv ved veldig lav antatt risiko for postoperative infeksjoner [10].

## **2.4 Om bestillingsanbefaling**

- I kontakt med forslagsstiller fremkommer det at det ønskes en nasjonal vurdering av evidensgrunnlaget for effekt og sikkerhet, særlig med tanke på risiko for resistensutvikling
- Vi mener dette er hensiktsmessig, grunnet:
  - Metoden er allerede tatt i bruk ved enkelte sykehus i Norge
  - Metoden er tiltenkt brukt i en stor pasientpopulasjon, hvilket øker risikoen for resistensutvikling
  - Metoden er nylig metodevurdert i Canada

### 3. Beskrivelse av metoden

#### ID2023\_004 Mupirocin nesesalve som forebyggende behandling av postoperative infeksjoner ved protese kirurgi i kne og hofter

|               |                                                                                                                                                                                                                        |
|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Generisk navn | Mupirocin salve eller krem til bruk i nesen                                                                                                                                                                            |
| Produktnavn   | Alle produkter med mupirocin som listet i Felleskatalogen (ureg.): Bactroban krem 2%; Bactroban Nasal nesesalve 2%; Bactroban nasal nordic prime nesesalve 20 mg/g; Infectopyoderm salve 20 mg/g; Turixin nesesalve 2% |
| Produsenter   | GlaxoSmithKline; Stiefel: Infectopharm                                                                                                                                                                                 |

#### 3.1 Beskrivelse av metoden

|                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Status og prinsipp for metode</b>       | <p>Metoden i innsendt forslag gjelder administrasjon av mupirocin nesesalve i nesen for dekolonisering av <i>Staphylococcus aureus</i> (gule stafylokokker) før protese kirurgi i knær og hofter. Metoden er foreslått til behandling i Nye Metoder av leger på ortopedisk avdeling ved Sykehuset Innlandet.</p> <p>Mupirocin er ikke markedsført i Norge, og brukes på registreringsfritak, gjennom søknad til SLV. Ifølge Antibiotikaveilederen, reserveres mupirocin nesesalve i Norge til bruk for meticillinresistente <i>S.aureus</i> (MRSA) ved behandling av furunkler [1].</p> <p>Ifølge UpToDate er godkjente indikasjoner for mupirocin 1) impetigo, 2) sekundærinfeksjon i hud, og 3) dekolonisering av MRSA hos pasienter <math>\geq 12</math> år og personell som del av infeksjonskontrollprogram for å redusere risikoen for infeksjon blant personer med høy risiko for MRSA-infeksjon under smitteutbrudd i institusjon [2]. Bruk av mupirocin nesesalve til dekolonisering av <i>S.aureus</i> som rutinemessig infeksjonsprofylakse ved protese kirurgi vil dermed være utenfor godkjent indikasjon, dvs «off-label». I kontakt med forslagsstiller fremkommer det at enkelte sykehus allerede har tatt i bruk denne metoden.</p> <p>Mupirocin er et antibiotika aktiv mot aerobe, gram-positive kokke-bakterier, som f.eks. <i>S.aureus</i> [3]. Mupirocin virker gjennom å hemme bakteriers proteinsyntese og hindrer dermed dannelsen av proteiner som er essensielle for bakteriers overlevelse [3]. Ved lavere konsentrasjoner er mupirocin bakteriostatisk, men ved lengre eksponering har det baktericid effekt og kan drepe 90-99% av mottakelige bakterier over en periode på 24 timer [3]. Virkningsmekanismen for hvordan dekolonisering i nesen kan hindre postoperativ infeksjon etter protese kirurgi fremstår som uklar.</p> <p>Metoden vil være et tillegg til dagens profylaksebehandling med intravenøs administrering av cefalotin (eller cefalozin) før protese kirurgi.</p> |
| <b>Potensiell nytte</b>                    | <p>Hensikten med metoden er å redusere antall postoperative infeksjoner etter protese kirurgi i knær og hofter. Mekanismen for hvordan dekolonisering av <i>S.aureus</i> i nese vil påvirke postoperativ infeksjon ved protese kirurgi i knær og hofter, er imidlertid uklar.</p> <p>Forebygging av kirurgiske komplikasjoner som f.eks. postoperative infeksjoner er en del av pasientsikkerhetsprogrammets innsatsområder for å forebygge pasientskader [4]. I tillegg vil forebygging av postoperative infeksjoner kunne redusere kostnader for spesialisthelsetjenesten, da slike komplikasjoner er assosiert med lengre liggetid på sykehus, flere operasjoner, og langvarig antibiotikabehandling.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Sikkerhetsaspekter og risikoforhold</b> | Innføring av mupirocin som rutinemessig infeksjonsprofylakse ved alle protese kirurgiske inngrep i knær og hofter i Norge, vil øke risikoen for resistensutvikling. <b>Mupirocin brukes</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

|                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                              | bl.a. i dag på registreringsfritak til sårbehandling ved infeksjoner med resistente bakterier i nesen, samt til mindre inngrep i nese- og hals (?), med få alternativer til annet preparat med tilsvarende administrasjonsmåte, dersom det skulle utvikles resistens mot mupirocin. |
| <b>Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag</b> | Forslaget gjelder infeksjonsprofylakse for alle personer som av ulike grunner skal gjennomgå protese kirurgi i kne og/eller hofte. Ifølge forslagsstiller omfatter dette ca. 20 000 personer hvert år i Norge.                                                                      |
| <b>Dagens behandling</b>                     | I henhold til Antibiotikaveilederen brukes intravenøs cefalotin (eller cefazolin) som infeksjonsprofylakse ved ortopediske inngrep med leddproteser [1]. Eventuell bruk av mupirocin for denne indikasjonen vil komme som et tillegg til, ikke som erstatning for, cefalotin.       |

### 3.2 Farmakokinetikk

|                                             |                                                                             |
|---------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| <b>Halveringstid (<math>t_{1/2}</math>)</b> | 20-40 minutter hos friske mannlige frivillige etter i.v. administrering [3] |
| <b>Absorpsjon</b>                           | Begrenset systemisk absorpsjon ved nasal administrering [5]                 |
| <b>Eliminering</b>                          | Renal ekskresjon [3]                                                        |

### 3.3 Referanser

1. Helsedirektoratet. Antibiotika i sykehus [Nasjonal faglig retningslinje]. Norge: Helsedirektoratet; 2013. sist faglig oppdatert 21.10.2022. Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/antibiotika-i-sykehus>
2. UpToDate. Mupirocin: Drug information [Nettside]. USA: UpToDate [cited 21.11.2022]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/mupirocin-drug-information?search=mupirocin%20nasal&source=panel\\_search\\_result&selectedTitle=1~71&usage\\_type=panel&kp\\_tab=drug\\_general&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/mupirocin-drug-information?search=mupirocin%20nasal&source=panel_search_result&selectedTitle=1~71&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1)
3. PubChem. Compound Summary - Mupirocin [Nettside]. USA: National Center for Biotechnology Information [cited 22.11.2022]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Mupirocin>
4. I trygge hender 24-7. Kirurgiske komplikasjoner [Nettside]. Norge: Helsedirektoratet [cited 21.11.2022]. Available from: <https://www.itryggehender24-7.no/reduser-pasientskader/kirurgiske-komplikasjoner>
5. American Society of Health-System Pharmacists. Mupirocin [Nettside]. USA: drugs.com [updated 03.05.2022; cited 21.11.2022]. Available from: <https://www.drugs.com/monograph/mupirocin.html>

## 4. Dokumentasjonsgrunnlag

ID2023\_004 Mupirocin nesesalve som forebyggende behandling av postoperative infeksjoner ved protese kirurgi i kne og hofte

### 4.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Vi har kun identifisert én pågående klinisk randomisert kontrollert studie (se under).

### 4.2 Pågående kliniske studier

| Populasjon<br>(n=antall<br>deltakere)             | Intervensjon                                                 | Kontrollgruppe                      | Hovedutfallsmål | Studienummer                | Tidsperspektiv<br>resultater                                           |
|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-----------------|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| Personer med<br>osteoartritt, kirurgi<br>n=12 000 | Mupirocin<br>nesesalve +<br>hibiscrub<br>(klorheksidin vask) | Placebo nesesalve<br>+ placebo vask | Infeksjonsrate  | EudraCT: 2010-<br>022701-17 | Pågående studie<br>(reg. 2015) -<br>Nederland<br>Uklar ferdigstillelse |

### 4.3 Metodevurderinger og –varsel

|                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Metodevurdering<br/>- nasjonalt/lokalt -</b>                           | Vi har ikke identifisert noen nasjonale metodevurderinger som omhandler bruk av mupirocin nesesalve som infeksjonsprofylakse for dekolonisering av <i>S.aureus</i> i forbindelse med protese kirurgiske inngrep. Vi har imidlertid identifisert en pågående lokal minimetodevurdering som skal omhandle perioperativ dekolonisering av <i>S.aureus</i> for å redusere alvorlig postoperativ sårinfeksjon [6]. Minimetodevurderingen gjennomføres i Vestre Viken helseforetak.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Metodevurdering /<br/>systematiske oversikt<br/>- internasjonalt -</b> | Vi har identifisert to internasjonale systematiske oversikter og metaanalyser (2005-2016) som omhandler perioperativ dekolonisering av <i>S.aureus</i> for å hindre infeksjon i operasjonssår [7;8]. Vi har også identifisert to metodevurderinger; én fra Canada (Ontario Health) publisert i 2022 [9], og én fra NICE (UK) publisert i 2019 [10]. Begge omhandler perioperativ dekolonisering av <i>S.aureus</i> i nese, og presenterer resultater på effekt, sikkerhet, kostnadseffektivitet [9;10].<br><br>I tillegg har vi identifisert en retningslinje fra Quebec, Canada (2018) som omhandler profylaktisk antibiotikabruk ved ortopediske inngrep hos barn og voksne [11]. Rapporten er på fransk, men har engelsk oppsummering, hvor mupirocin nesesalve for dekolonisering av <i>S.aureus</i> er nevnt [11]. |
| <b>Metodevarsel</b>                                                       | Vi har ikke identifisert noen nasjonale eller internasjonale metodevarsler som omhandler bruk av mupirocin nesesalve for dekolonisering av <i>S.aureus</i> før kirurgiske inngrep.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

### 4.4 Referanser

- Walberg M. Perioperativ dekolonisering av *S. aureus* for å redusere forekomst av alvorlig postoperativ sårinfeksjon [Minimetodevurdering]. Norge: Folkehelseinstituttet; 2022. Available from: <https://www.minimetodevurdering.no/minimetodevurdering/?id=70530>
- Kallen AJ, Wilson CT, Larson RJ. Perioperative intranasal mupirocin for the prevention of surgical-site infections: systematic review of the literature and meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005;26(12):916-22.
- George S, Leasure AR, Horstmanshof D. Effectiveness of Decolonization With Chlorhexidine and Mupirocin in Reducing Surgical Site Infections: A Systematic Review. *Dimens Crit Care Nurs* 2016;35(4):204-22.
- Ontario Health. Pre-surgical Nasal Decolonization of *Staphylococcus aureus*: A Health Technology Assessment. Ontario, Canada: Ont Health Technol Assess Ser; 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9470215/>
- NICE. Surgical site infection: prevention and treatment - [A] Evidence review for effectiveness of nasal decolonisation in prevention of surgical site infection [Retningslinje]. UK: National Institute for Health and Care Excellence.; 2019. NG125. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng125/evidence/nasal-decontamination-in-the-prevention-of-surgical-site-infection-pdf-6727104398>

- 
11. l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. Antibiotrophylaxie lors des chirurgies orthopédiques propres chez l'enfant et l'adulte - Rapport en appui au guide d'usage optimal [Retningslinje]. Quebec, Canada: l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS); 2018. Available from: <https://numerique.banq.qc.ca/patrimoine/details/52327/3479241>

## 5. Versjonslogg

ID2023\_004 Mupirocin nesesalve som forebyggende behandling av postoperative infeksjoner ved protese kirurgi i kne og hofte

| 5.1 Dato                                    | 5.2 Endringer gjort i dokument |
|---------------------------------------------|--------------------------------|
| 13.12.2022                                  | 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.

## Nye metoder: Innspill til metoder (forslag/metodevarsler/oppdrag)

Alle har anledning til å komme med tilleggsopplysninger til en metode som er foreslått for nasjonal metodevurdering. Det er ønskelig at innspill kommer inn så tidlig som mulig i prosessen, fortrinnsvis før behandling i Bestillerforum RHF.

Bruk dette skjemaet for å gi innspill til forslag, metodevarsler og oppdrag. På [nyemetoder.no](https://nyemetoder.no) vil nye forslag/metodevarsler ha statusen «Forslag mottatt/åpent for innspill» før behandling i Bestillerforum RHF. Utfylt skjema sendes [nyemetoder@helse-sorost.no](mailto:nyemetoder@helse-sorost.no).

**NB: Punkt 1-3 og 11 fylles ut av alle.** Punkt 4-9 fylles ut avhengig av rolle og kjennskap til metoden.

**Jeg er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet på [nyemetoder.no](https://nyemetoder.no) (kryss av):** ☒

Har du informasjon du mener ikke kan offentliggjøres, ta kontakt med sekretariatet [for innsending](mailto:for_innsending).

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

|                                             |                                                                                                                     |
|---------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>1.Hvilken metode gjelder innspillet?</b> |                                                                                                                     |
| Metodens ID nummer*:                        | <a href="#">ID2023_004</a>                                                                                          |
| Metodens tittel                             | : Mupirocin nesesalve som forebyggende behandling av postoperative infeksjoner ved protese kirurgi i knær og hofter |

\*ID-nummer finner du på metodesiden på [nyemetoder.no](https://nyemetoder.no) og har formen ID2020\_XXX

|                                                |                                                                      |
|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| <b>2. Opplysninger om den som gir innspill</b> |                                                                      |
| Navn                                           | Jan Erik Berdal                                                      |
| Eventuell organisasjon/arbeidsplass            | AHUS                                                                 |
| Kontaktinformasjon (e-post / telefon)          | <a href="mailto:Jan-Erik.Berdal@ahus.no">Jan-Erik.Berdal@ahus.no</a> |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <p>Spørsmålet som stilles er nylig behandlet i «International Consensus Conference Philadelphia 2018», jeg deltok på konferansen som var en stor internasjonal konsensuskonferanse, der ulike inviterte ekspertgrupper eller enkeltpersoner gjorde systematisk litteratursøk på tildelte spørsmålstillinger forut for konferansen, og der de enkelte spørsmålene så ble stemt over i plenum (Delphi prosess).</p> <p>Spørsmålet 1) om nasal dekontaminering som forebyggende tiltak mot proteseinfeksjoner, og i så fall hvilket middel ble stilt og besvart, er publisert som bok og i artikler samt søkbart på nett,</p> |

lenke: <https://icmphilly.com/wp-content/uploads/2018/11/General.pdf> gå til section 1.5 question 1 og 2 i dokumentet. Konklusjonen der er for 1) « Definitive evidence evaluating the real value of preoperative *S. aureus* decolonization at reducing PJI after total joint arthroplasty is still lacking, as the evidence demonstrates conflicting reports.» og for 2) « However, larger, well-designed studies will be required to demonstrate that routine screening and decolonization are costeffective and to determine the optimal method for decolonization. Because of the low prevalence of PJI, any study designed to demonstrate a significant decrease in infection rate must necessarily include a large number of patients. For instance, to demonstrate a significant decrease from 4 to 2%, one would need to include more than 1,100 patients in each group (treated and non-treated), as stated by Sousa et al. [3].

Jeg tror en metodeevaluering vil komme til same resultat ettersom den vil måtte basere seg på samme litteratur.

#### Nærmere informasjon om metoden 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 å 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:  
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:

#### 6. Er du kjent med behandlingsalternativer til denne metoden og hvordan disse fungerer for pasientgruppen i dag? (PICO)

Beskriv kortfattet:

**7. Har du innspill til hva som vil være viktig for pasienter som er aktuelle for behandling med metoden? (PICQ)**

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:

**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**

Forbehold om at jeg ikke kjenner til eller har undersøkt for studier etter 2018 og om det skulle være studier der som skulle røkke ved konklusjonen fra ICM Philadelphia.

**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:

## Nye metoder: Innspill til metoder (forslag/metodevarsler/oppdrag)

Alle har anledning til å komme med tilleggsopplysninger til en metode som er foreslått for nasjonal metodevurdering. Det er ønskelig at innspill kommer inn så tidlig som mulig i prosessen, fortrinnsvis før behandling i Bestillerforum RHF.

Bruk dette skjemaet for å gi innspill til forslag, metodevarsler og oppdrag. På [nyemetoder.no](http://nyemetoder.no) vil nye forslag/metodevarsler ha statusen «Forslag mottatt/åpent for innspill» før behandling i Bestillerforum RHF. Utfylt skjema sendes [nyemetoder@helse-sorost.no](mailto:nyemetoder@helse-sorost.no).

**NB: Punkt 1-3 og 11 fylles ut av alle.** Punkt 4-9 fylles ut avhengig av rolle og kjennskap til metoden.

**Jeg er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet på [nyemetoder.no](http://nyemetoder.no) (kryss av):** ☒

Har du informasjon du mener ikke kan offentliggjøres, ta kontakt med sekretariatet [for innsending](mailto:for_innsending).

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

|                                             |                                                                                                                     |
|---------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>1.Hvilken metode gjelder innspillet?</b> |                                                                                                                     |
| Metodens ID nummer*:                        | <a href="#">ID2023_004</a>                                                                                          |
| Metodens tittel                             | : Mupirocin nesesalve som forebyggende behandling av postoperative infeksjoner ved protese kirurgi i knær og hofter |

\*ID-nummer finner du på metodesiden på [nyemetoder.no](http://nyemetoder.no) og har formen ID2020\_XXX

|                                                |                                                                                |
|------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| <b>2. Opplysninger om den som gir innspill</b> |                                                                                |
| Navn                                           | Wender Figved                                                                  |
| Eventuell organisasjon/arbeidsplass            | VVHF, Ortopedisk avdeling, Bærum sykehus                                       |
| Kontaktinformasjon (e-post / telefon)          | <a href="mailto:wender.figved@vestreviken.no">wender.figved@vestreviken.no</a> |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <p>Den som har sendt inn spørsmålet til Nye Metoder lurer på om dette er noe alle ortopediske avdelinger i Norge bør gjøre med alle planlagte hofteproteser (rundt 12.000 per år) og kneproteser (rundt 8.000 per år).</p> <p>Resistensspørsmålet er sentralt, og vanskelig å vite omfanget og konsekvensene av frem i tid. NICE guidelines belyser dette, og advarer mot å dekolonisere alle rutinemessig. Litteraturen ellers handler som regel om å screene pasienter som skal opereres for gule stafylokokker (MRSA i en del internasjonal litteratur) før dekolonisering, for så å dekolonisere de som viser seg å være bærere. Norge har i dag ikke et MRSA-problem i ortopedisk kirurgi, men utstrakt</p> |

bruk av dette middelet kan kanskje bidra til at vi får det en gang? Følgende kan leses i NICE sin guideline:

<https://www.nice.org.uk/guidance/ng125/evidence/nasal-decontamination-in-the-prevention-of-surgical-site-infection-pdf-6727104398>

Fra side 23: "The committee further noted that the combined use of mupirocin and chlorhexidine **should only be considered when necessary** and use should be based on MRSA and MSSA infection rates. [...] ...existing decontamination protocols should be taken into consideration when considering the use of mupirocin and chlorhexidine body wash. It should be acknowledged that the new recommendation **does not support the use of mupirocin as part of standard care given to all patients** but instead only administered to people who are undergoing **procedures in which risk of S. aureus SSI is high**. Considering the concerns with **antimicrobial resistance**, it is important that use of mupirocin and chlorhexidine body wash does not exceed recommended amount and prolonged and repetitive use is not advised".

"...procedures in which risk of S. aureus SSI is high" kan ikke sies å gjelde for elektive hofte- og kneproteser. Der er risikoen svært lav, mellom 0,5 og 2 prosent. Gjennomsnittsalderen i Norge er rundt 67 år i pasientpopulasjonen og for det meste relativt friske mennesker.

Risikovurderingen kan være annerledes for hoftebruddpasienter som opereres med protese, der er infeksjonsrisikoen 4-5% og gjennomsnittsalderen for prosedyren er 83 år. Det er viktig å skille mellom *stor konsekvens ved en infeksjon*, og *risikoen for å få en infeksjon*. Til sammenlikning er risikoen for å få en infeksjon ved innleggelse av pacemaker ekstremt lav, mens konsekvensen ved en infeksjon er høy. Å gi en potensielt resistensdrivende forebyggende nesesalve til alle som får pacemaker, der risikoen for infeksjon fra før av er veldig lav, er sannsynligvis derfor ikke tilrådelig.

Mupirocin nesesalve bør kanskje, om noe, beholdes enkeltpasienter med spesielt høy risiko (røyk+diabetes+tidligere kirurgi etc) dersom noen i det hele tatt bør ha dette i Norge. Det virker farlig å skulle gi dette til alle, selv til de som viser seg å være bærere av helt vanlige ikke-resistente gule stafylokokker. Vi har lite MRSA i Norge, men dersom for eksempel en bærer-bakteriekoloni der 4 av 10.000 gule stafylokokker er MRSA og alle 10.000 får Mupirocin så vil de 4 resistente mikrobene overleve videre. Dette leder til en uønsket seleksjon pga overdreven bruk av antibiotika.

De aller fleste som får en proteseinfeksjon med helt vanlige ikke-resistente gule stafylokokker blir bra etter behandling av infeksjonen.

Tiltaket med dekolonisering der Mupirocin nesesalve inngår som ett av flere elementer praktiseres i dag ved noen sykehus i Norge. Den som har sendt inn spørsmålet til Nye Metoder lurer på om dette er noe alle ortopediske avdelinger i Norge bør gjøre med alle planlagte hofteproteser (rundt 12.000 per år) og kneproteser (rundt 8.000 per år).

Det er mulig å lese NICE guidelines som en anbefaling som sier «ikke gjør dette som standard med alle, fordi risikoen for resistensutvikling er høy».

#### Nærmere informasjon om metoden 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 å 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: Ja  
Fra hvilket tidspunkt har den vært i bruk: Usikker. 5-6 år kanskje?  
Hvor er eventuelt metoden i bruk: Drammen, Kongsberg, usikker på om det er flere.

#### 5. Hvilken pasientgruppe i den norske spesialisthelsetjenesten er metoden aktuell for? (PICO)

Beskriv kortfattet: Planlagte proteser i hofte og kne. Hofteproteser hos hoftebruddpasienter.

#### 6. Er du kjent med behandlingsalternativer til denne metoden og hvordan disse fungerer for pasientgruppen i dag? (PICO)

Beskriv kortfattet: Alternativet er å gjøre alle andre ikke-resistensdrivende infeksjonsforebyggende tiltak.

#### 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: Se ovenfor.

#### 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****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: Metoden brukes i dag ved to av fire somatiske sykehus i Vestre Viken. Jeg er sjef for ortopedisk avdeling ved ett av de to sykehusene i Vestre Viken som ikke bruker denne metoden. Det vil være til god hjelp å få dette belyst av Nye Metoder.

## Innspill til Nye metoder

Nye metoder innhenter innspill fra fagmiljøer i helseforetakene for å hjelpe Bestillerforum for nye metoder med å prioritere hvilke metoder deseksjonsoverleget skal gjøres nasjonale metodevurderinger på og hvilken type metodevurdering det er mest hensiktsmessig å gi oppdrag om. Innspillene blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum som også blir publisert på [nyemetoder.no](http://nyemetoder.no).

Det er behov for korte og konsise innspill fra avdelinger/fagmiljøer. NB: Ikke legg inn informasjon som kan spores til enkeltpasienter.

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Metode ID2023_004: Mupirocin nesesalve som forebyggende behandling av postoperative infeksjoner                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                   |
| Spørsmål                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Faglige innspill                                                                                                                  |
| <b>Dagens behandling – alternativ</b><br>- Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag?<br>- Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering?<br><br>Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.                                                                                               | -Kroppsvask med Hibiscrub kvelden før operasjon og på morgenen rett før operasjonen.<br>-Frekvens av tidlig dyp proteseinfeksjon? |
| <b>Plass i norsk klinisk praksis</b><br>-Er det klinisk behov for metoden?<br>-Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling?<br><br>Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer. | -Tror ikke det<br>-Tvisomt                                                                                                        |
| <b>Pasientpopulasjonen i Norge</b><br>Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?                                                                                                                                                                                                     | -Har ingen mening om dette                                                                                                        |
| <b>Andre forhold</b><br>-Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                   |
| <b>For metoder som <u>ikke</u> er legemidler (utstyr/prosedyrer)</b><br>-Er du kjent med om det finnes leverandører av tilsvarende metoder/utstyr?                                                                                                                                                                                              | -Nei                                                                                                                              |

Avsender av faglig innspill:

|                               |                     |                                   |
|-------------------------------|---------------------|-----------------------------------|
| Sykehus                       | Avdeling            | Fagperson (navn og stilling)      |
| Stavanger Universitetssykehus | Ortopedisk avdeling | Jarle Ludvigsen, seksjonsoverlege |

## Innspill til Nye metoder

Nye metoder innhenter innspill fra fagmiljøer i helseforetakene 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. Innspillene blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum som også blir publisert på [nyemetoder.no](https://nyemetoder.no).

Det er behov for **korte og konsise innspill** fra avdelinger/fagmiljøer. NB: **Ikke** legg inn informasjon som kan spores til enkeltpasienter.

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Metode: ID2023_004 Mupirocin nesesalve som forebyggende behandling av postoperative infeksjoner                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Spørsmål                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Faglige innspill                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Dagens behandling – alternativ</b><br>- Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag?<br>- Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering?<br><br>Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Plass i norsk klinisk praksis</b><br>-Er det klinisk behov for metoden?<br>-Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling?<br><br>Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer. | <i>Nei, vi kjenner til metoden, men bruker ikke lokalt antibiotikum for å beskytte mot stafylokokk infeksjon etter kirurgi. Ikke dokumentert effekt ved protesekirurgi. Hemningsløs bruk av lokal antibiotika virker resistensdrivende og er økologisk uheldig.</i> |
| <b>Pasientpopulasjonen i Norge</b><br>Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Andre forhold</b><br>-Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>For metoder som <u>ikke</u> er legemidler (utstyr/prosedyrer)</b><br>-Er du kjent med om det finnes leverandører av tilsvarende metoder/utstyr?                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                     |

Avsender av faglig innspill:

| Sykehus                       | Avdeling           | Fagperson (navn og stilling)                                  |
|-------------------------------|--------------------|---------------------------------------------------------------|
| Haukeland Universitetssykehus | Ortopedisk klinikk | Håvard Dale, seksjonsoverlege<br>Kjell Matre, klinikkdirektør |

## Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2023\_004

### Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

#### 1. Hvilket/e nasjonale faglige retningslinjer/krefthandlingsprogrammer kan påvirkes og status?

(Ingen / navn på retningslinjen; oppdatert år etc.).

Nasjonal faglig retningslinje for bruk av antibiotika i sykehus

#### 2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☒

#### Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

Kan være aktuelt i anbefalinger om ab-profylakse som er til revisjon.

#### 3. Kontaktperson i Helsedirektoratet -representant for retningslinje/handlingsprogram:

Navn: Hege Wang

E-post:

Tlf.:

#### 4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

### Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

#### 5. Er finansieringsansvaret for metoden plassert hos RHF-ene?

JA ☐, siden.....(dato)..... NEI ☒

#### 6. Innspill til plassering av finansieringsansvaret og evt. andre innspill relatert til finansiering:

Brukes på blå resept § 4 for å behandle MRSA i henhold til retningslinjer, men helseforetak har finansieringsansvar hvis behandlingen skjer på sykehus og til annen utprøvende bruk som f.eks foreslått.

## Saksnummer 006-23 Oppsummering fra sekretariatet

**ID2023\_005 Nivolumab i kombinasjon med ipilimumab og to doser kjemoterapi som førstelinjebehandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft til PDL1-negative pasienter med plateepitelcarcinom. Subgruppeanalyse. (Forslag)**

### **Bakgrunn / historikk:**

- Statens legemiddelverk metodevarslet i 2020 følgende: [ID2020\\_056 Ipilimumab \(Yervoy\) / Nivolumab \(Opdivo\) i kombinasjon med kjemoterapi til behandling av voksne pasienter med metastatisk ikke-småcellet lungekreft uten EGFR- eller ALK-positive mutasjoner.](#)

Metoden ble besluttet ikke innført i Beslutningsforum 21.06.2021:

- o *Nivolumab (Opdivo) i kombinasjonsbehandling med ipilimumab (Yervoy) og kjemoterapi innføres ikke til behandling av voksne pasienter med metastatisk ikke-småcellet lungekreft uten EGFR-mutasjon eller ALK-translokasjon.*
- o *Det er ikke vist at effekten er like god eller bedre sammenlignet med dagens behandling, og prisen er høyere.*
- Lungekreftforeningen sendte i 2022 inn forslag om metodevurdering av en subgruppe av pasientpopulasjonen i ID2020\_056: [ID2022\\_015 Ipilimumab \(Yervoy\) / Nivolumab \(Opdivo\) i kombinasjon med kjemoterapi som førstelinjebehandling av ikke-småcellet lungekreft til PDL1-negative pasienter med plateepitelcarcinom. Subgruppeanalyse.](#)

Metoden ble behandlet i Bestillerforum 21.03.2022 og beslutningen ble:

- o *Denne saken gjelder en subgruppe, men det foreligger ikke ny dokumentasjon eller bedre pris. Bestillerforum gir ikke oppdrag om en metodevurdering for subgruppen med mindre det leveres ny og bedre dokumentasjon og/eller en bedre pris.*  
*Beslutning: Det gis ikke oppdrag om en nasjonal metodevurdering. Et nytt forslag kan sendes inn når ny og bedre dokumentasjon og/eller en bedre pris foreligger.*
- Firma, Bristol Myers Squibb Norway, har nå sendt inn et nytt forslag om metodevurdering av samme subgruppe som ID2022\_015, men nå basert på nye analyser og oppdaterte data (ID2023\_005).

### **Kort om metoden fra forslaget:**

- Forslagstiller er firma, Bristol Myers Squibb Norway
- Data med lengre oppfølgingstid er nå tilgjengelig både fra CheckMate 9LA (CM9LA), CheckMate 227 (CM227) samt Keynote-407 (KN407). Firma har presentert preliminære analyser basert på senest tilgjengelige data i forslaget.
- Forslagstiller skriver at med bakgrunn i oppdaterte data og analyser, samt anbefalinger fra norske klinikere, er det spesielt for pasienter med plateepitelkarsinom og negativt PD-L1 uttrykk det er størst klinisk behov per dags dato. Det er grunn til å tro at enkelte pasienter i pasientgruppen med metastatisk PD-L1-negativt plateepitelkarsinom i lunge vil ha nytte av denne kombinasjonen.
- Forslagstiller anslår 20-30 pasienter i subgruppepopulasjonen.
- I Sverige er metoden ifølge firma innført for hele pasientpopulasjonen. I Danmark er metoden innført for PD-L1 negative pasienter med plateepitelkarsinom (samme subgruppen som dette forslaget).

# NYE METODER

- Metoden har MT i Norge.
- Forslagstiller foreslår forenklet metodevurdering, løp D, sett i lys av at det er en begrenset subgruppepopulasjon og at den opprinnelige metodevurderingen (ID2020\_056) var basert på indirekte sammenligninger. Videre ber de om at data fra CM227 inkluderes i vurderingene for å sikre mer robuste subgruppeanalyser basert på relevante langtidsdata.

## Egnethetsvurdering fra Statens legemiddelverk:

- Nivolumab i kombinasjon med ipilimumab og to sykluser med platinabasert kjemoterapi er indisert til førstelinjebehandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft hos voksne som har tumorer som uten sensitiviserende EGFR-mutasjoner eller ALK-translokasjoner. *Indikasjonen inkluderer både pasienter med plateepitelhistologi og ikke plateepitelhistologi og er uavhengig av PD-L1-uttrykk.* (ID2020\_056).
- Legemiddelverket vurderer det som relevant å gjøre en vurdering av subgruppeanalyser i dette konkrete tilfellet. De antar at størrelsen på de to relevante subgruppene er tilstrekkelig for å kunne vurdere progresjonsfri overlevelse, totaloverlevelse, andre relevante effektmål samt sikkerhet, og gjøre en forenklet sammenligning med de usikkerheter dette medfører.
- Legemiddelverket gjør oppmerksom på at ingen av studiene var designet med styrke til å faktisk vise effektforskjeller for OS og andre utfallsmål i den PD-L1-negative subpopulasjonen.
- Den preliminnære analysen, som firma har lagt ved i forslaget, har slått sammen resultater fra to subpopulasjoner i to studier; CheckMate 9LA (CM9LA) (brukt i vurdering av ID2020\_056) og CheckMate 227 (CM227). Kombinasjonsbehandlingen i intervensjonsarmen for sistnevnte er ikke identisk med den som er benyttet i CM9LA
- Legemiddelverket anser ikke en sammenslått analyse av studien CM9LA og CM227 som relevant i denne sammenhengen siden intervensjonen i CM227 er ulik intervensjonen for den aktuelle metoden, og heller ikke markedsført. Innsendt analyse bør baseres på data fra CM9LA alene, men det er ønskelig at relevante data fra CM 227 legges ved innsendelsen.
- Basert på oppdaterte studiedata med lengre oppfølgingstid så mener Legemiddelverket at en vurdering kan være aktuell og er enig i at en forenklet metodevurdering er mest hensiktsmessig.

## Innspill fra kliniker ansatt ved Sykehuset i Vestfold (vedlagt):

- Nye data tilsier at denne kombinasjonsbehandlingen er vesentlig bedre i forhold til behandlingsalternativer som brukes nå.
- Effektiv førstelinjebehandling er presserende for disse pasientene da det ikke finnes noen effektive behandlingsalternativer i 2. linje.

## Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:

Helse Vest RHF: Ingen innspill.

Helse Nord RHF: Ingen innspill.

Helse Sør-Øst RHF: Innspill (1). Vedlagt.

# NYE METODER

Helse Midt Norge RHF: Ingen innspill.

**Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):**

Retningslinjesekretariatet: Nasjonale faglige retningslinjer kan bli påvirket. Hdir ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 01.05.2017.

# Forslag om nasjonal metodevurdering

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

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

## Opplysninger om forlagsstiller

|                                       |                                   |
|---------------------------------------|-----------------------------------|
| Navn/kontaktperson                    | Pilar Martin-Vivaldi              |
| Eventuell organisasjon/arbeidsplass   | Bristol Myers Squibb Norway       |
| Kontaktinformasjon (e-post / telefon) | Pilar.vivaldi@bms.com/+4741034626 |
| Dato for innsending av forslag        | 01. november 2022                 |

## Opplysninger om metoden som foreslås

### 1. Forslagstillers tittel på forslaget:\*

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

Subgruppeanalyse for en del av [ID2020\\_056](#) hvor beslutning foreligger (1)

### 2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Bristol Myers Squibb foreslår en revurdering av nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med lavdose ipilimumab (Yervoy) og to doser kjemoterapi til førstelinjebehandling av pasientsubgruppen med metastatisk PD-L1-negativ, plateepitelkarsinom i lunge.

Dette med bakgrunn nye analyser på oppdaterte data samt tidligere forslag fra lungkreftforeningen og ifølge beslutning fra Bestillerforum 23.03.2022, der et nytt forslag kunne sendes inn når ny og bedre dokumentasjon og/eller en bedre pris foreligger ([Ipilimumab \(Yervoy\) / Nivolumab \(Opdivo\) - Indikasjon X \(nyemetoder.no\)](#), ID2022\_015).

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

Data med lengre oppfølgingstid er nå tilgjengelig både fra CheckMate 9LA (3), CheckMate 227 (4, 5) samt Keynote-407 (6). Preliminære analyser med indirekte sammenligning er presentert som vedlegg tilhørende punkt 17, fritekstrubrikk. Også data fra CheckMate 227 (studie med overlappende pasientpopulasjon og 5 års minimum oppfølging) er nå tilgjengelig.

Resultater av sammenslått analyse (basert på senest tilgjengelig data) av CheckMate 9LA og CheckMate 227 på totaloverlevelse viser en HR på 0.51 (95% CI 0.37-0.71) (se vedlegg i dokumentet til punkt 17).

Den indirekte sammenligningen (basert på senest tilgjengelig data) av sammenslåtte subgrupper fra CheckMate 9LA og CheckMate 227 med Keynote 407 viser en tydelig trend i favør av nivolumab i kombinasjon med lavdose ipilimumab og to doser kjemoterapi mot pembrolizumab i kombinasjon med fire doser kjemoterapi, med en Hazard Ratio (95% konfidensintervall) for totaloverlevelse på 0.61 (0.39-0.96) (se vedlegg til punkt 17).

Med bakgrunn i oppdaterte data og analyser samt anbefalinger fra norske klinikere, er det spesielt for pasienter med plateepitelkarsinom og negativt PD-L1 uttrykk det er størst klinisk behov per dags dato.

Det er grunn til å tro at enkelte pasienter i pasientgruppen med metastatisk PD-L1-negativt plateepitelkarsinom i lunge vil ha nytte av denne kombinasjonen.

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.\*

Bristol Myers Squibb foreslår en forenklet vurdering av Nivolumab (Opdivo) (360 mg hver tredje uke) i kombinasjon med lavdose ipilimumab (Yervoy) (1mg/kg hver sjette uke) og to doser kjemoterapi (hver tredje uke) i den angitt pasient populasjon subgruppe.

P pasientsubgruppen med metastatisk PD-L1-negativ, plateepitelkarsinom i lunge

I Nivolumab (Opdivo) (360 mg hver tredje uke) i kombinasjon med lavdose ipilimumab (Yervoy) (1mg/kg hver sjette uke) og to doser kjemoterapi (hver tredje uke)

C Pembrolizumab i kombinasjon med 4 doser kjemoterapi

O Total overlevelse (OS) samt andre relevante utfallsmål (Objektiv respons rate, progresjonsfri overlevelse) fra relevante RCT (CM9LA, CM227, KN407)

Sett i lys av den begrensede størrelsen på subgruppepopulasjonen (20-30 pasienter), foreslås det at en revurdering av PD-L1 negativ gruppe med plateepitelkarsinom også håndteres som en forenklet metodevurdering, løp D

\*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?)

Pembrolizumab kombinert med 4 sykluser kjemoterapi er i dag standard behandling for alle pasienter med metastatisk NSCLC og PD-L1 uttrykk under 50%. Denne kombinasjonen ble ikke vurdert spesifikt for subgruppen PD-L1 negative og plateepitel histologi, men for hele plateepitel PD-L1<50 populasjonen. (2)

Denne foreslåtte metoden med nivolumab, lavdose ipilimumab og to sykluser kjemoterapi foreslås som et alternativ til dagens førstelinje standard behandling for enkelte pasienter, i den foreslått subgruppen (PD-L1 negative og plateepitel histologi).

Det forventes at foreslått metode vil kunne være tilgjengelig som et alternativ for pasienter med plateepitel uten PD-L1 uttrykk, der denne behandlingen kunne anses som værende bedre enn nåværende standard behandling

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

Revurdering/utfasing av en metode som er tatt i bruk i klinisk praksis

☐
☐

Eventuelle kommentarer til bruken av metoden:

Metoden er innført i flere andre europeiske land, enten for hele indikasjonen eller for noen subgrupper.

I Sverige er metoden innført for hele pasientpopulasjonen. I Danmark er metoden innført for PD-L1 negative pasienter med plateepitelkarsinom (samme subgruppen som nå foreslås for Norge) (7)

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:

Sett i lys av den begrensede størrelsen på subgruppepopulasjonen (20-30 pasienter) og at den opprinnelige metodevurderingen var basert på indirekte sammenligninger, foreslås det at en revurdering av PD-L1 negativ gruppe med plateepitelkarsinom også håndteres som en forenklet metodevurdering, løp D. Det bes videre om at data fra CheckMate 227 inkluderes i vurderingene for å sikre mer robuste subgruppeanalyser basert på relevante langtidsdata.

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 den Norsk lungekreft gruppe sine nettsider for preparater som har MT men ikke har fått finansiering (enten negativ eller ikke besluttet) p.t.

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

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

- |                              |                                     |
|------------------------------|-------------------------------------|
| Klinisk effekt               | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Sikkerhet/bivirkninger       | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Kostnader/ressursbruk        | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Kostnadseffektivitet         | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Organisatoriske konsekvenser | <input type="checkbox"/>            |
| Etiske                       | <input type="checkbox"/>            |
| Juridiske                    | <input type="checkbox"/>            |

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Avhengig av pasientenes alder, ble alvorlighetsgraden for pasienter med PD-L1<50 og plateepitelkarsinom vurdert av Legemiddelverket til å være mellom 11-15 QALY i metodevurderingen av pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi sammenlignet med kjemoterapi (ID2018\_125). Legemiddelverket gjorde ikke anslag for kostnadseffektivitet eller alvorlighetsgrad for PD-L1<1 populasjon, men det er rimelig å anta en alvorlighetsgrad minst i samme størrelsesorden gitt foreliggende data.

#### Forventet effekt

Data med lengre oppfølgingstid er nå tilgjengelig både fra CheckMate 9LA (3), CheckMate 227 (4, 5) samt Keynote-407 (6). Preliminære analyser er presentert som vedlegg tilhørende punkt 17, fritekstrubrikk.

Resultater av sammenslått analyse (basert på senest tilgjengelig data) av CheckMate 9LA og CheckMate 227 på totaloverlevelse viser en HR på 0.51 (95% CI 0.37-0.71) (se vedlegg til punkt 17).

Den indirekte sammenligningen (basert på senest tilgjengelig data) av sammenslåtte subgrupper fra CheckMate 9LA og CheckMate 227 med Keynote 407 viser en tydelig trend i favør av nivolumab i kombinasjon med lavdose ipilimumab og to doser kjemoterapi mot pembrolizumab i kombinasjon med fire doser kjemoterapi, med en Hazard Ratio (95% konfidensintervall) for totaloverlevelse på 0.61 (0.39-0.96) (se vedlegg til punkt 17).

#### Sikkerhet og bivirkninger

3-års oppdateringen data fra CheckMate 9LA ga ingen nye signaler med tanke på bivirkninger utover det som allerede er kjent (1). En sammenslått analyse av sikkerhet for nivolumab i kombinasjon med ipilimumab viste at dette behandlingsregimet er godt tolerert i denne populasjonen, også for pasienter som er over 75 år (8). I opprinnelig søknad for denne indikasjonen ble det utført indirekte sammenligninger av sikkerhet mot KN407 og Legemiddelverket konkluderte med at sikkerhetsprofilen var relativt lik relevante komparatorer med unntak av mot pembrolizumab monoterapi som uansett ikke er en aktuell komparator i dette forslaget til revurdering (ID2020\_056 s.4).

#### Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Antall pasienter i denne subgruppen er anslått til å være om lag 20-30 pasienter årlig.

#### Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten vil være små, siden det antas at en begrenset pasient populasjon vil være egnet for behandlingen (maksimalt 20-30 pasienter)

Norske retningslinjer tilsier en maksimal behandlinglengde med nivolumab i kombinasjon med lavdose ipilimumab på to år. Den faktiske forventede behandlinglengden med nivolumab i kombinasjon med lavdose ipilimumab i klinisk praksis forventes å være under ett år.

Legemiddelverket beregnet ikke kostnadseffektiviteten til nivolumab i kombinasjon med ipilimumab og to doser kjemoterapi siden opprinnelig bestilling tilsa forenklet metodevurderingsløp med indirekte sammenligninger. I Danmark ble kostnadseffektiviteten i PD-L1 negativ gruppe med plateepitelkarsinom vurdert som akseptabel sammenlignet med kjemoterapi.

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

1. Metoder N. ID2020\_056 (<https://nyemetoder.no/metoder/ipilimumab-yervoy-nivolumab-opdivo-indikasjon-v>)
2. Metoder N. ID2022\_015 (<https://nyemetoder.no/metoder/ipilimumab-yervoy-nivolumab-opdivo-indikasjon-x>)
3. Paz-Ares, Luis G., et al. "First-line Nivolumab Plus Ipilimumab With Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone for Metastatic Non–Small Cell Lung Cancer in CheckMate 9LA: 3-Year Clinical Update and Outcomes in Patients With Brain Metastases or Select Somatic Mutations." *Journal of Thoracic Oncology* (2022)..
4. Brahmer JR, Lee J-S, Ciuleanu T-E, Caro RB, Nishio M, Urban L, et al. Five-year survival outcomes with nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) versus chemotherapy (chemo) as first-line (1L) treatment for metastatic non–small cell lung cancer (NSCLC): Results from CheckMate 227. *Journal of Clinical Oncology*. 2022;40(17\_suppl):LBA9025-LBA.
5. Borghaei H. First-line nivolumab + ipilimumab in metastatic NSCLC: 5-year survival in CheckMate 227. Presented at the International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) North America Conference on Lung Cancer (NACLC) 2022, September 23-25, 2022, Chicago, IL, USA Abstract #87. 2022.
6. Novello. 5-Year Update From Keynote-407: Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. Oral presentation ESMO 2022 Abstract 974MO. 2022.
7. Medicinrådet. Nivolumab (Opdivo) i kombination med ipilimumab og kemoterapi, delvis anbefalet 2022 [Available from: <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/m-p/nivolumab-opdivo-i-komb-med-ipilimumab-og-kemoterapi-til-1-linjebehandling-af-nscl>].
8. Paz-Ares LG, Ciuleanu T, Pluzanski A, Lee JS, Gainor JF, Otterson GA, et al. Safety of First-line Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: A Pooled Analysis of CheckMate 227, CheckMate 568, and CheckMate 817. *J Thorac Oncol*. 2022.

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

Bristol Myers Squibb

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

Alle virkestoffene har MT i Norge. Metoden har også MT i Norge.

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

Supplerende tekst er i vedlagt dokument

## 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.)

Pilar Martin-Vivaldi er ansatt hos Bristol Myers Squibb.

Bristol Myers Squibb er MT innehaver av virkestoffene nivolumab og ipilimumab

## Fritekstrubrikk-vedlegg

Data med lengre oppfølgingstid er nå tilgjengelig både fra CheckMate 9LA (1), CheckMate 227 (2, 3) samt Keynote-407 (4).

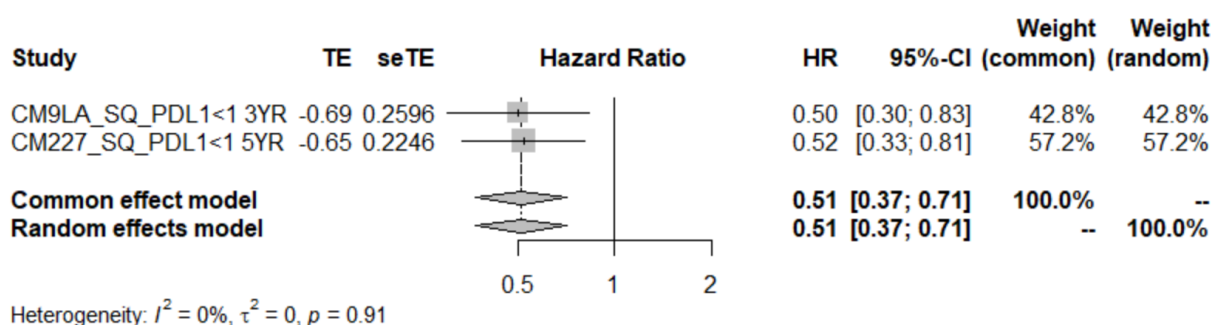
Preliminære analyser basert på senest tilgjengelige data er presentert under.

### Effekt på totaloverlevelse for kombinasjonen nivolumab, ipilimumab og kjemoterapi i denne pasientsubgruppen.

#### a) Resultater av sammenslått analyse av CheckMate 9LA og CheckMate 227.

For å øke presisjonen på analysene i denne doble sub-populasjonen (histologi og PD-L1) er det utført en meta-analyse av relevant subpopulasjon fra CM227 og CM9LA. Resultatene (Figur 1) viser en HR på 0.51 (95% CI 0.37-0.71).

Figur 1 Pooled effects meta analyse av CM9LA (1) og CM227 (3) PD-L1 negative pasienter med plateepitelkarsinom.



#### b) Resultater av en indirekte sammenligning i sammenslått analyse av CheckMate 9LA og CheckMate 227 mot PD-L1 negativ subgruppe av Keynote-407

Både punktestimatet og konfidensintervall viser en tydelig trend i favør av nivolumab i kombinasjon med ipilimumab og to doser kjemoterapi (Tabell 1).

Tabell 1 Bucher ITC. Indirekte sammenligning av totaloverlevelse

| Treatment                                                            | Control | Hazard Ratio (HR) | CI lower | CI upper |
|----------------------------------------------------------------------|---------|-------------------|----------|----------|
| Pooled CM227&CM9LA SQ PD-L1<1                                        | Chemo   | 0.51              | 0.37     | 0.71     |
| KN407 PD-L1<1 5 YR DBL                                               | Chemo   | 0.83              | 0.61     | 1.13     |
| Buchers ITC indirect treatment comparison vs. KN407 PD-L1<1 5 YR DBL |         | 0.61              | 0.39     | 0.96     |

### Referanser

1. Paz-Ares LG, Ciuleanu T-E, Cobo-Dols M, Bennouna J, Cheng Y, Mizutani H, et al. First-line (1L) nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) + 2 cycles of chemotherapy (chemo) versus chemo alone (4

cycles) in patients (pts) with metastatic non–small cell lung cancer (NSCLC): 3-year update from CheckMate 9LA. *Journal of Clinical Oncology*. 2022;40(17\_suppl):LBA9026-LBA.

2. Brahmer JR, Lee J-S, Ciuleanu T-E, Caro RB, Nishio M, Urban L, et al. Five-year survival outcomes with nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) versus chemotherapy (chemo) as first-line (1L) treatment for metastatic non–small cell lung cancer (NSCLC): Results from CheckMate 227. *Journal of Clinical Oncology*. 2022;40(17\_suppl):LBA9025-LBA.

3. Borghaei H. First-line nivolumab + ipilimumab in metastatic NSCLC: 5-year survival in CheckMate 227. Presented at the International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) North America Conference on Lung Cancer (NACLC) 2022, September 23-25, 2022, Chicago, IL, USA Abstract #87. 2022.

4. Novello. 5-Year Update From Keynote-407: Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. Oral presentation ESMO 2022 Abstract 974MO. 2022.

Bestilling nr: ID2023\_005

**Tittel på bestilling:**

*Ipilimumab (Yervoy)/Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med to doser kjemoterapi som førstelinjebehandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft til PDL1-negative pasienter med plateepitelcarcinom. Subgruppeanalyse.*

**Bakgrunn:**

Kombinasjonsbehandlingen med PD-1-hemmeren nivolumab og CTLA4-hemmeren ipilimumab er godkjent for bruk i en rekke avanserte kreftformer. Nivolumab i kombinasjon med ipilimumab og to sykluser med platinabasert kjemoterapi er indisert til førstelinjebehandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft hos voksne som har tumorer uten sensitiviserende EGFR-mutasjoner eller ALK-translokasjoner. Indikasjonen inkluderer både pasienter med plateepitelhistologi og ikke-plateepitelhistologi og er uavhengig av PDL-L1-uttrykk.

Metoden ble vurdert i ID2020\_056, og besluttet ikke innført av Beslutningsforum (21.06.2021) med følgende begrunnelse:

*Det er ikke vist at effekten er like god eller bedre sammenlignet med dagens behandling, og prisen er høyere.*

I ID2020\_015 sendte Lungekreftforeningen inn forslag om å metodevurdere en subgruppe av ID2020\_056: Ipilimumab (Yervoy) / Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med kjemoterapi som førstelinjebehandling av ikke-småcellet lungekreft til PDL1-negative pasienter med plateepitelkarsinom. På det tidspunktet forelå det ingen ny dokumentasjon eller bedre pris, og Bestillerforum ga derfor ikke oppdrag om en metodevurdering for den aktuelle subgruppen (21.03.2022).

Forslaget som nå er sendt inn av firma som er Bristol Myers Squibb, gjelder samme subgruppe som for ID2020\_015, men skiller seg fra det forrige forslaget ved at det nå foreligger data og analyser med lengre oppfølgingstid. Firma foreslår at en revurdering av denne subgruppen håndteres som en forenklet metodevurdering, løp D.

Firma anslår 20-30 pasienter årlig vil være aktuelle for denne metoden.

**Medisinsk effekt og nyhetsverdi:**

Effekten av kombinasjonsbehandlingen nivolumab/ipilimumab pluss platinumdublett mot platinumdublett alene er undersøkt i den randomiserte fase 3 studien CheckMate 9LA ([REF](#)).

Pasienter med plateepitelhistologi og PD-L1-uttrykk <50% får i norsk klinisk praksis i dag tilbud om pembrolizumab pluss kjemoterapi. Denne kombinasjonen er relevant komparator og resultater som ligger til grunn for godkjenningen er fra studien Keynote 407 ([REF](#)).

Firma har nå pasientdata med lengre oppfølgingstid og presenterer i forslaget prelimære analyser som kan indikere en trend i favør av nivolumab i kombinasjon med ipilimumab og to doser kjemoterapi vs. pembrolizumab i kombinasjon med platinumdublett.

Begge studiene var stratifisert for PD-L1-uttrykk  $\geq 1\%$  og  $< 1\%$  og har subgrupperesultat for den PD-L1-negative populasjonen. For CheckMate 9LA ble ca 40 pasienter med relevante karakteristika randomisert til henholdsvis intervensjonsarmen og komparatorarmen.

I den preliminnære analysen som ligger ved forslaget har firma slått sammen resultater fra to subpopulasjoner i to studier; CheckMate 9LA (som ble vurdert i ID2020\_056) og CheckMate 227. Kombinasjonsbehandlingen i intervensjonsarmen for sistnevnte er ikke identisk med den som er benyttet i CheckMate 9LA.

**Legemiddelkostnader (inkl mva):**

**Finansieringsordning:**

Sykehus

**Markedsføringstillatelse (MT):**

Ja

**Leveringstid:**

### **Legemiddelverkets vurdering av bestillingens relevans/egnethet:**

Metoden har tidligere blitt foreslått av Lungekreftforeningen v/medisinsk fagekspert som et alternativ til dagens behandling med pembrolizumab og kjemoterapi for NSCLC pasienter med plateepitelkarsinom og som er PDL1-negative. Den medisinske fageksperten mener det er grunn til å tro at pasientgruppen med ikke kurabel PDL1-negativ plateepitelkarsinom i lunge vil ha nytte av kombinasjonen nivolumab i kombinasjon med ipilimumab og to doser kjemoterapi.

I dette konkrete tilfellet vurderer Legemiddelverket det som relevant å gjøre en vurdering av subgruppeanalyser. Legemiddelverket antar at størrelsen på de to relevante subgruppene er tilstrekkelig for å kunne vurdere progresjonsfri overlevelse, totaloverlevelse, andre relevante effektmål samt sikkerhet, og gjøre en forenklet sammenligning med de usikkerheter dette medfører. Samtidig gjøres det oppmerksom på at ingen av studiene var designet med styrke til å faktisk vise effektforskjeller for OS og andre utfallsmål i den PD-L1-negative subpopulasjonen.

Legemiddelverket anser ikke en sammenslått analyse av studiene CheckMate 9LA og CheckMate 227 som relevant i denne sammenheng siden intervensjonen i CM227 er ulik intervensjonen for den aktuelle metoden, og heller er ikke markedsført. Innsendt analyse bør baseres på data fra CheckMate 9LA alene, men det er ønskelig at relevante data fra CM227 legges ved innsendelsen.

Firma forslår løp D for denne metodevurderingen med begrunnelse i størrelsen på subgruppene. Basert på oppdaterte studiedata fra lengre oppfølgingstid så mener Legemiddelverket at en revurdering kan være aktuelt, og er enig i at en forenklet metodevurdering da er mest hensiktsmessig.

## Nye metoder: Innspill til metoder (forslag/metodevarsler/oppdrag)

Alle har anledning til å komme med tilleggsopplysninger til en metode som er foreslått for nasjonal metodevurdering. Det er ønskelig at innspill kommer inn så tidlig som mulig i prosessen, fortrinnsvis før behandling i Bestillerforum RHF.

Bruk dette skjemaet for å gi innspill til forslag, metodevarsler og oppdrag. På [nyemetoder.no](http://nyemetoder.no) vil nye forslag/metodevarsler ha statusen «Forslag mottatt/åpent for innspill» før behandling i Bestillerforum RHF. Utfylt skjema sendes [nyemetoder@helse-sorost.no](mailto:nyemetoder@helse-sorost.no).

**NB: Punkt 1-3 og 11 fylles ut av alle.** Punkt 4-9 fylles ut avhengig av rolle og kjennskap til metoden.

**Jeg er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet på [nyemetoder.no](http://nyemetoder.no) (kryss av):** ☒

Har du informasjon du mener ikke kan offentliggjøres, ta kontakt med sekretariatet før innsending.

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

|                                             |                                                                      |
|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| <b>1.Hvilken metode gjelder innspillet?</b> |                                                                      |
| Metodens ID nummer*:                        | ID2023_005                                                           |
| Metodens tittel:                            | Subgruppeanalyse for en del av ID2020_056 hvor beslutning foreligger |

\*ID-nummer finner du på metodesiden på [nyemetoder.no](http://nyemetoder.no) og har formen ID2020\_XXX

|                                                |                                |
|------------------------------------------------|--------------------------------|
| <b>2. Opplysninger om den som gir innspill</b> |                                |
| Navn                                           | Janna Berg                     |
| Eventuell organisasjon/arbeidsplass            | Sykehuset i Vestfold, Tønsberg |
| Kontaktinformasjon (e-post / telefon)          | beja@siv.no                    |

|                                                                                                                                                                                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)</b>                                                                                                                                                                       |
| <p>Pga.de nye data vurderes kombinasjonen Ipilimumab+ Nivolumab+2 cytostatika for lungeplateepitelcarcinom pasienter i stadium IV med PD L1 &lt;1% å være vesentlig bedre i forhold til behandlingsalternativet som brukes nå.</p> |

## Nærmere informasjon om metoden 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 å 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: Nei  
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:  
Lungeplateepitelcarcinom pasienter i stadium IV med PD L1 <1%

### 6. Er du kjent med behandlingsalternativer til denne metoden og hvordan disse fungerer for pasientgruppen i dag? (PICO)

Beskriv kortfattet:  
Det brukes kombinasjon pembroluzimab, pemetrexed og carboplatin. Ved denne behandlingen er 2 års overlevelse 36% for plateepitelcarcinomer og 34% for plateepitelcarcinomer med PD L1<1% (ref.Keynote 407).  
5 års overlevelse er hhv 19,4% og 18,4% (ref. Keynote 189 og 407).  
I tillegg er 5 års overlevelse for PD-L1<1% er hhv. 9,6% og 10,7% (Keynote 189 og Keynote 407)

### 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:  
1)Lungeplateepitelcarcinom pasienter i stadium IV har ofte en raskt progredierende sykdom med dårligere overlevelse enn adenocarcinomer (Asamura et al. *J Thorac Oncol*, 2008; Ramalingam et al. *J Thorac Oncol*, 2018). Så behandlere har kun et kort vindu hvor de kan komme med en effektiv behandling før pasientens almenntilstand og form begynner å falle slik at pasienten ikke er i stand til å tåle behandling. Dessuten finnes det ingen effektive behandlings alternativer i 2.linje, så effektiv 1.linje behandling er presserende for disse pasientene.  
  
Det er kjent at pasienter med PD L1<1% responderer dårligere på nåværende immunterapi + cytostatika regime. To års overlevelse 30% for de med PDL1 <1% (Keynote 407).

Det er også kjent at overlevelse ved det nåværende regime av immunterapi +cytostatika fungerer bedre for de med ikke-plateepitelcarcinomer (non-sq) enn plateepitelcarcinomer (squamous): 2 års overlevelse 46% for non-sq versus 36% squamous (Keynote 189 og 407). Ipilimumab + Nivolumab+ 2 cytostatikakurer har vist effekt hos pasienter med plateepitelcarcinomer (3 års overlevelse 25% vs 6% kjemo, HR=0.50) og for PD L1 -negative 35% (CM9LA). Så denne behandlingen forventes å gi gode resultater hos denne sårbare pasientgruppen.

2)For Ipilimumab+ Nivolumab+2 cytostatika er 5 års overlevelse ratio for de med PD L1 lik eller > 1% er 24% (HR 0,77). For de med PD L1<1% er 5 års overlevelse 19%, men til gjengjeld er HR tallene bedre 0,65 (Brahmer et al 2022).

For behandlingsalternativene som brukes nå 5 års overlevelse for PD L1<1%: For non-plateepitelcarcinom er 9,6% vs.5,3% kjemo (HR=0,55) (Keynote 189); For plateepitelcarcinom 10,7 vs.13 (HR 0,83 (0,61-1,13), mao. konfidensintervallet for krysser altså 1) (ref. Keynote 407).

3)Det er veldig lovende at 37% av de med PD-L1<1% har fortsatt respons etter 3% på Ipilimumab+ Nivolumab+2 cytostatika. Det er også veldig lovende at omtrent en tredjedel av alle pasienter som avbrøt behandling med Ipilimumab+ Nivolumab+2 cytostatika fortsatt har respons etter 2 år (CM9LA).

4)Alvorlige (grad 3 og mer) bivirkninger ble observert hos 57 % av pasientene med plateepitelcarcinom i KEYNOTE 407, 34% av alle pasienter i CheckMate 227 og 48% i CM9LA.

#### 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: Godkjent indikasjon

#### 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 har deltatt på advisory board med BMS

[Skriv her]

## Innspill til Nye metoder

Nye metoder innhenter innspill fra fagmiljøer i helseforetakene 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. Innspillene blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum som også blir publisert på [nyemetoder.no](https://nyemetoder.no).

Det er behov for **korte og konsise innspill** fra avdelinger/fagmiljøer. NB: **Ikke** legg inn informasjon som kan spores til enkeltpasienter.

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Metodevarsel: ID2023_005 Nivolumab i kombinasjon med ipilimumab og to doser kjemoterapi som førstelinjebehandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft til PDL1-negative pasienter med plateepitelcarcinom. Subgruppeanalyse.</b>                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Spørsmål</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <b>Faglige innspill</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Dagens behandling – alternativ</b><br>- Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag?<br>- Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering?<br><br>Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.                                                                                               | <ul style="list-style-type: none"><li>- Etablert beh: Kjemoterapi</li><li>- 1 Linjes behandling med karboplatin, paklitaxel og pembrolizumab (4 kurer) og vedlikeholdsbehandling med pembrolizumab</li></ul>                                                                                                                                    |
| <b>Plass i norsk klinisk praksis</b><br>-Er det klinisk behov for metoden?<br>-Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling?<br><br>Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer. | <ul style="list-style-type: none"><li>- Ja, vi mener at det er klinisk behov for metoden</li><li>- Blir da brukt istedenfor det som nå er standard behandling (se over)</li><li>- Dette er et godt alternativ for denne pasientgruppen, og vil nok hovedsakelig bli vurdert til «yngre pasienter» med god allmenntilstand (ECOG 0-1).</li></ul> |
| <b>Pasientpopulasjonen i Norge</b><br>Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?                                                                                                                                                                                                     | Rundt 20-30 pas pr år?                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Andre forhold</b><br>-Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

|                                                                                                                                                    |  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <b>For metoder som <u>ikke</u> er legemidler (utstyr/prosedyrer)</b><br>-Er du kjent med om det finnes leverandører av tilsvarende metoder/utstyr? |  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|

Avsender av faglig innspill:

|         |                           |                              |
|---------|---------------------------|------------------------------|
| Sykehus | Avdeling                  | Fagperson (navn og stilling) |
| OUS     | Seksjon for Lungeonkologi | Seksjonsleder Maria Bjaanæs  |

## Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2023\_005

### Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

#### 1. Hvilket/e nasjonale faglige retningslinjer/krefthandlingsprogrammer kan påvirkes og status?

(Ingen / navn på retningslinjen; oppdatert år etc.).

[Nasjonale faglige retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med lungekreft, mesoteliom og thymom](#) (23.12.2021)

#### 2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

#### 3. Kontaktperson i Helsedirektoratet -representant for retningslinje/handlingsprogram:

Navn: Seniorrådgiver Borghild Svorken  
E-post: [borghild.svorken@helsedir.no](mailto:borghild.svorken@helsedir.no)  
Tlf.: 98822164

#### 4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

### Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

#### 5. Er finansieringsansvaret for metoden plassert hos RHF-ene?

JA ☒, siden 1.5.2017      NEI ☐

#### 6. Innspill til plassering av finansieringsansvaret og evt. andre innspill relatert til finansiering:

Overført fra Folketrygden, ny indikasjon endrer ikke finansieringsansvar

## Saksnummer 007-23 Oppsummering fra sekretariatet

**ID2023\_007 Krisantaspase som del av et kjemoterapeutisk regime til behandling av akutt lymfoblastisk leukemi (ALL) og lymfoblastlymfom (LBL) hos voksne og barn som har utviklet hypersensitivitet for eller stille inaktivering av asparaginase fra E. coli-bakterier. (metodevarsel)**

### **Kort om metoden fra metodevarslet:**

- Metoden er en ny rekombinant fremstilling av et avregistrert virkestoff.
- Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos EMA. Metoden er godkjent i USA.
- Legemiddelform: Injeksjonsvæske/ infusjonsvæske.
- Lymfekreftsykdommer som utgår fra rasktvoksende, umodne lymfatiske celler har store likhetstrekk enten sykdommen kalles akutt lymfoblastisk leukemi (ALL) eller lymfoblastisk lymfom (LBL).
- Krisantaspase er en rekombinant form av enzymet asparaginase. Krisantaspase virker ved å bryte ned aminosyren asparagin, som celler trenger for å danne proteiner. Det rammer visse celler (bl.a. leukemiske lymfoblaster) i størst grad fordi de ikke selv kan danne tilstrekkelig asparagin og derfor er avhengig av eksogen tilførsel.
- Det er identifisert en åpen fase II/III-studie som er avsluttet.
- Legemiddelverket anbefaler at det utarbeides et prisnotat.

### **Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene (hele innspill vedlagt):**

- Helse Vest RHF: Innspill (1) – se vedlegg
- Helse Nord RHF: Ingen innspill.
- Helse Sør-Øst RHF: Ingen innspill.
- Helse Midt Norge RHF: Ingen innspill.

### **Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):**

#### Retningslinjesekretariatet:

- Kan påvirke krefthandlingsprogrammet for maligne blodsykdommer.
- Ser behov for en forenklet metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Nytt virkestoff. Finansieringsansvaret er plassert hos RHF-ene siden 01.12.2022.

## Metodevarsel for legemiddel

### 1. Status og oppsummering

Krisantaspase som del av et kjemoterapeutisk regime til behandling av akutt lymfoblastisk leukemi (ALL) og lymfoblastlymfom (LBL) hos voksne og barn som har utviklet hypersensitivitet for eller stille inaktivering av asparaginase fra *E. coli*

#### 1.1 Oppsummering\*

Metoden er en ny rekombinant fremstilling av et avregistrert virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos Det europeiske legemiddelkontoret (EMA) (1). Metoden er godkjent i USA. (2)

| 1.2 Kort om metoden                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 1.3 Metodetype                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 1.5 Finansieringsansvar                                                                                                                                                                         | 1.6 Fagområde                                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| <p>ATC-kode: L01XX02</p> <p>Virkestoffnavn:<br/>krisantaspase</p> <p>Handelsnavn:</p> <p>Legemiddelform:<br/>Injeksjonsvæske/<br/>infusjonsvæske</p> <p>MT-søker/innehaver:<br/>Jazz Pharmaceuticals<br/>Ireland Ltd. (3)</p>                                                                                                                                                                                      | <p><input checked="" type="checkbox"/> Legemiddel<br/><input type="checkbox"/> Annet</p> <p><b>1.4 Tag (merknad)</b></p> <p><input type="checkbox"/> Vaksine<br/><input type="checkbox"/> Avansert terapi (gen-/celleterapi)<br/><input type="checkbox"/> Medisinsk stråling<br/><input type="checkbox"/> Krever tilhørende diagnostikk eller medisinsk utstyr<br/><input type="checkbox"/> Annet:</p>                                                                                    | <p><input checked="" type="checkbox"/> Spesialisthelsetjenesten<br/><input type="checkbox"/> Folketrygd: blåresept<br/><input type="checkbox"/> Kommune<br/><input type="checkbox"/> Annet:</p> | <p>Kreftsykdommer; Blod-beinmargs- og lymfekreft</p> |
| 1.7 Bestillingsanbefaling                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                 |                                                      |
| <p><b>Metodevurderinger</b></p> <p><input type="checkbox"/> Fullstendig metodevurdering<br/><input type="checkbox"/> Hurtig metodevurdering (CUA)<br/><input type="checkbox"/> Forenklet vurdering<br/><input type="checkbox"/> Avvente bestilling<br/><input checked="" type="checkbox"/> Ingen metodevurdering<br/><input type="checkbox"/> Kan være egnet for FINOSE</p> <p><b>Kommentar:</b><br/>Prisnotat</p> | <p><input checked="" type="checkbox"/> Klinisk effekt relativ til komparator<br/><input checked="" type="checkbox"/> Sikkerhet relativ til komparator<br/><input checked="" type="checkbox"/> Kostnader / Ressursbruk<br/><input checked="" type="checkbox"/> Kostnadseffektivitet</p> <p><input type="checkbox"/> Juridiske konsekvenser<br/><input type="checkbox"/> Etske vurderinger<br/><input type="checkbox"/> Organisatoriske konsekvenser<br/><input type="checkbox"/> Annet</p> |                                                                                                                                                                                                 |                                                      |

Statens legemiddelverk er ansvarlig for å utarbeide metodevarsler. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Et metodevarsel er ingen vurdering av metoden. Alle metodevarsler publiseres av Folkehelseinstituttet i MedNytt, som er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. Metodevarsler som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres i tillegg på [nyemetoder.no](https://nyemetoder.no). For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Legemiddelverkets nettsider](https://legemiddelverkets.nettsider).

\*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se [Legemiddelsøk.no](https://legemiddelsøk.no).

## 2. Beskrivelse av metoden

### Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Lymfekreftsykdom som utgår fra rasktvoksende, umodne lymfatiske celler har store likhetstrekk enten sykdommen kalles akutt lymfoblastisk leukemi (ALL) eller lymfoblastisk lymfom (LBL). Sykdommen kjennetegnes ved ukontrollert vekst av hvite blodceller som fortrenger eller hemmer veksten av de normale beinmargscellene. Etter WHO 2016-klassifiseres tilstander med mer enn 25 % lymfoblaster i beinmarg som ALL. Ved lymfoblastisk lymfom i biopsi fra tumor eller lymfeknute og mindre enn 25 % blaster i beinmarg kalles tilstanden lymfoblastisk lymfom (4). ALL er den vanligste leukemiformen blant barn, men forekommer også hos voksne (5). I 2021 var det 39 barn og unge (0–17 år) som fikk ALL i Norge. Mellom 0,5 og 1 av 100 000 voksne får diagnosen lymfoblastisk lymfom/leukemi hvert år i Norge (7).

### Dagens behandling

Det foreligger nasjonale retningslinjer som omfatter behandling av ALL/LBL (4, 5). ALL/LBL er en heterogen tilstand og behandlingen må individualiseres. Behandling består av cytostatika, hvor asparaginase inngår i flere behandlingsprotokoller, og eventuelt strålebehandling. Ved vedvarende sykdom etter behandling (residiv), kan allogen stamcelletransplantasjon være eneste kurative behandling. Behandlingsresponsen hos barn er bedre enn hos voksne og prognosen for overlevelse ved ALL/LBL hos barn er over 80 % (5).

### Virkningsmekanisme

Krisantaspase er en rekombinant form av enzymet asparaginase. Krisantaspase virker ved å bryte ned aminosyren asparagin, som celler trenger for å danne proteiner. Det rammer visse celler (bl.a. leukemiske lymfoblaster) i størst grad fordi de ikke selv kan danne tilstrekkelig asparagin og derfor er avhengig av eksogen tilførsel (3).

### Tidligere godkjent indikasjon

Ingen

### Mulig indikasjon

Del av et kjemoterapeutisk regime til behandling av akutt lymfoblastisk leukemi (ALL) og lymfoblastlymfom (LBL) hos voksne og barn som har utviklet hypersensitivitet for eller stille inaktivering av asparaginase fra *E. coli* (3)

### Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

- ☐ Metoden **vil medføre** bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis)
- ☐ Metoden **vil ikke medføre** bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis)
- ☐ Det er på nåværende tidspunkt **uavklart** om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode
- ☒ Det er **ikke vurdert** om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode

Kommentar fra FHI:

### 3. Dokumentasjonsgrunnlag

#### 3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

| Populasjon<br>(n = antall deltakere)                                                                                                                    | Intervensjon                                         | Kontrollgruppe | Hovedutfallsmål                                            | Studienummer, fase                                                           | Tidsperspektiv resultater |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|----------------|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| Barn og voksne pasienter med ALL eller LBL som har utviklet hypersensitivitet eller stille inaktivering av asparaginase fra <i>E. coli</i> .<br>n = 229 | Kristantaspase<br><br>i.v. eller i.m. administrering | Ingen          | Andel pasienter med NSAA $\geq 0,1$ IU/ml etter første kur | <a href="#">NCT04145531</a><br><br>JZP458-201<br><br>Åpen fase II/III-studie | Avsluttet                 |

NSAA: nadir serum asparaginase aktivitet

#### 3.2 Metodevurderinger og –varsel, nasjonalt og internasjonalt

|                        |                                |
|------------------------|--------------------------------|
| <b>Metodevurdering</b> | - Ingen relevante identifisert |
| <b>Metodevarsel</b>    | - Ingen relevante identifisert |

## 4. Referanser

1. Committee for medicinal products for human use (CHMP). Minutes from the meeting on 20-23 June 2022. Tilgjengelig fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-chmp-meeting-20-23-june-2022\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-chmp-meeting-20-23-june-2022_en.pdf)
2. FDA U.S. Food and Drug Administration. Oncology (Cancer) / Hematologic Malignancies Approval Notifications. Rylaze [oppdatert 25. Oktober 2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-asparaginase-erwinia-chrysanthemi-recombinant-leukemia-and-lymphoma>.
3. Jazz Pharmaceuticals. Innsjekksskjema til metodevarsel. Innsendt 11. november 2022.
4. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer (2021). Oslo: Helsedirektoratet. Tilgjengelig fra: <https://www.helsebiblioteket.no/innhold/nasjonal-faglig-retningslinje/maligne-blodsykdommer-handlingsprogram#akutt-lymfoblastisk-leukemi-all-og-lymfoblastlymfom-hos-voksne-om-all>
5. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft hos barn. (2020). Tilgjengelig fra: <https://www.helsebiblioteket.no/innhold/nasjonal-faglig-retningslinje/kreft-hos-barn-handlingsprogram>
6. Nasjonalt kvalitetsregister for barnekreft, Årsrapport 2021. Kreftregisteret, 2022 ISBN: 978-82-473-0105-0. Tilgjengelig fra: <https://www.kreftregisteret.no/globalassets/publikasjoner-og-rapporter/arsrapporter/publisert-2022/arsrapport-2021-nasjonal-kvalitetsregister-for-barnekreft.pdf>
7. Årsrapport 2021 med resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for lymfoide maligniteter. Oslo: Kreftregisteret, 2022. ISBN: 978-82-473-0109-8. Tilgjengelig fra: <https://www.kvalitetsregistre.no/sites/default/files/2022-06/%C3%85rsrapport%202021%20Nasjonalt%20kvalitetsregister%20for%20lymfoide%20maligniteter.pdf>

## 5. Versjonslogg

| 5.1 Dato   | 5.2 Endringer gjort i dokument                                 |
|------------|----------------------------------------------------------------|
| 09.12.2022 | Laget metodevarsel*                                            |
| DD.MM.ÅÅÅÅ | Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ |
| DD.MM.ÅÅÅÅ | Endret status for metoden                                      |

\*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se [Legemiddelsøk.no](https://www.legemiddelsøk.no). Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.

## Innspill til Nye metoder

Nye metoder innhenter innspill fra fagmiljøer i helseforetakene 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. Innspillene blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum som også blir publisert på [nyemetoder.no](https://nyemetoder.no).

Det er behov for korte og konsise innspill fra avdelinger/fagmiljøer. NB: Ikke legg inn informasjon som kan spores til enkeltpasienter.

| <b>Metode:</b> ID2023_007 Krisantaspase som del av et kjemoterapeutisk regime til behandling av akutt lymfoblastisk leukemi (ALL) og lymfoblastlymfom (LBL) hos voksne og barn som har utviklet hypersensitivitet for eller stille inaktivering av asparaginase fra E. coli-bakterier.                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Spørsmål                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Faglige innspill                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Dagens behandling – alternativ</b><br>- Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag?<br>- Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering?<br><br>Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.                                                                                               | -Etablert behandling er med pegylert asparaginase (pegaspargase), ulikt antall doser avhengig av hvilken behandlingsgruppe pasienten blir stratifisert til.<br>-Pegaspargase bør være komparator                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Plass i norsk klinisk praksis</b><br>-Er det klinisk behov for metoden?<br>-Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling?<br><br>Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer. | -Ja. I praksis brukes krisantespase fra den produsenten vi kan få tak i det, til pasienter med sikker hypersensitivitetsreaksjon eller stille inaktivering etter bruk av pegaspargase. I praksis finnes intet annet alternativ (etter at Eryspase ikke har publisert gode nok resultater) for deplesjon av asparagin, som er et viktig behandlingsmoment ved ALL/LBL.<br>-Metoden vil aldri bli brukt som førstelinjebehandling, kun ved tilfeller beskrevet over                                                                                                     |
| <b>Pasientpopulasjonen i Norge</b><br>Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?                                                                                                                                                                                                     | Som beskrevet i metodevarselet var det 39 barn/unge <18 år som fikk ALL diagnose i 2021, dette tallet er relativt stabilt (med noe fluktuasjon). Det anses i aktuelle protokoll at 15-20% av pasientene vil utvikle hypersensitivitetsreaksjoner og/eller stille inaktivering, stort sett inntreffer dette etter 3-4 dose pegaspargase (dvs ikke på de første dosene). For lymfoblast lymfom, anslås det ca 5 pasienter årlig <18 år. Det er ikke sikre tall på hvor mange i denne gruppen som utvikler hypersensitivitet, men erfaringsmessig kun et lite mindretall |

|                                                                                                        |  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <b>Andre forhold</b><br>-Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med? |  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|

|                                                                                                                                                    |  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <b>For metoder som <u>ikke</u> er legemidler (utstyr/prosedyrer)</b><br>-Er du kjent med om det finnes leverandører av tilsvarende metoder/utstyr? |  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|

**Avsender av faglig innspill:**

| Sykehus                       | Avdeling                   | Fagperson (navn og stilling) |
|-------------------------------|----------------------------|------------------------------|
| Haukeland Universitetssykehus | Barne- og Ungdomsklinikken | Maria W Gunnes, Overlege     |

## Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2023\_007

### Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

**1. Hvilket/e nasjonale faglige retningslinjer/krefthandlingsprogrammer kan påvirkes og status?**  
(Ingen / navn på retningslinjen; oppdatert år etc.).

Maligne blodsykdommer - handlingsprogram

**2. Helsedirektoratet ser**

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☒

**Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:**

I henhold til anbefaling fra SLV er prisnotat tilstrekkelig.

**3. Kontaktperson i Helsedirektoratet -representant for retningslinje/handlingsprogram:**

Navn: Hege Wang

E-post:

Tlf.:

**4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):**

### Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

**5. Er finansieringsansvaret for metoden plassert hos RHF-ene?**

JA ☒, siden...1.12.2022      NEI ☐

**6. Innspill til plassering av finansieringsansvaret og evt. andre innspill relatert til finansiering:**

Nytt virkestoff mot kreft

## Saksnummer 008-23 Oppsummering fra sekretariatet

**ID2023\_008 Pirtobrutinib som monoterapi til behandling av voksne med residiverende eller refraktært mantelcellelymfom som tidligere har fått behandling med en Brutons tyrosinkinasehemmer) (metodevarsel)**

### **Kort om metoden fra metodevarslet:**

- Nytt virkestoff.
- Har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller USA, men er under vurdering hos EMA og FDA. Tilkjent orphan drug designation.
- Legemiddelform: Tablett.
- Pirtobrutinib er en selektiv, reversibel hemmer av Brutons tyrosinkinase (BTK).
- Mantelcellelymfom (MCL) er en sjelden undergruppe av non-Hodgkins lymfom. I 2021 ble det registrert 1090 nye personer med non-Hodgkins lymfom i Norge, og mantecellelymfom utgjør om lag 6 % av disse.
- Det er identifisert en fase I/II åpen, enkeltarmet multisenterstudie, estimert avsluttet i oktober 2023. Resultater foreligger.
- Legemiddelverket anbefaler en forenklet metodevurdering.

### **Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:**

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

### **Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):**

Retningslinjesekretariatet: Kan påvirke Nasjonale retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med maligne lymfomer (26.05.2021). Helsedirektoratet har fått innspill om at ingen BTK hemmere er godkjent av Beslutningsforum. Vi stiller derfor spørsmål om det er relevant å gjøre en metodevurdering av Pirtobrutinib brukt etter en BTK hemmer.

Finansieringsdivisjonen: Nytt virkestoff mot kreft definert som Orphan drug som vil bli plassert hos RHF-ene

## Metodevarsel for legemiddel

### 1. Status og oppsummering

Pirtobrutinib som monoterapi til behandling av voksne pasienter med residiverende eller refraktært mantelcellelymfom som tidligere har fått behandling med en Brutons tyrosinkinasehemmer

#### 1.1 Oppsummering\*

Metoden omfatter et nytt virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos Det europeiske legemiddelkontoret (EMA) og US Food and Drug Administration (FDA) (1). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (2).

| 1.2 Kort om metoden                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 1.3 Metodetype                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 1.5 Finansieringsansvar                                                                                                                                                                                  | 1.6 Fagområde                                        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| <p>ATC-kode: L01E</p> <p>Virkestoffnavn: pirtobrutinib</p> <p>Handelsnavn:</p> <p>Legemiddelform: tablett</p> <p>MT-søker/innehaver: Eli Lilly (2)</p>                                                                                                                                                                                                                                                              | <p><input checked="" type="checkbox"/> Legemiddel</p> <p><input type="checkbox"/> Annet</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <p><input checked="" type="checkbox"/> Specialisthelsetjenesten</p> <p><input type="checkbox"/> Folketrygd: blåresept</p> <p><input type="checkbox"/> Kommune</p> <p><input type="checkbox"/> Annet:</p> | <p>Kreftsykdommer; Blod-beinmargs- og lymfekreft</p> |
| 1.4 Tag (merkna)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                          |                                                      |
| <p><input type="checkbox"/> Vaksine</p> <p><input type="checkbox"/> Avansert terapi (gen-/celleterapi)</p> <p><input type="checkbox"/> Medisinsk stråling</p> <p><input type="checkbox"/> Krever tilhørende diagnostikk eller medisinsk utstyr</p> <p><input type="checkbox"/> Annet:</p>                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                          |                                                      |
| 1.7 Bestillingsanbefaling                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                          |                                                      |
| <p><b>Metodevurderinger</b></p> <p><input type="checkbox"/> Fullstendig metodevurdering</p> <p><input type="checkbox"/> Hurtig metodevurdering (CUA)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Forenklet vurdering</p> <p><input type="checkbox"/> Avvente bestilling</p> <p><input type="checkbox"/> Ingen metodevurdering</p> <p><input type="checkbox"/> Kan være egnet for FINOSE</p> <p><b>Kommentar:</b></p> | <p><input checked="" type="checkbox"/> Klinisk effekt relativ til komparator</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Sikkerhet relativ til komparator</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Kostnader / Ressursbruk</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Kostnadseffektivitet</p> <p><input type="checkbox"/> Juridiske konsekvenser</p> <p><input type="checkbox"/> Ethiske vurderinger</p> <p><input type="checkbox"/> Organisatoriske konsekvenser</p> <p><input type="checkbox"/> Annet</p> |                                                                                                                                                                                                          |                                                      |

Statens legemiddelverk er ansvarlig for å utarbeide metodevarsler. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Et metodevarsel er ingen vurdering av metoden. Alle metodevarsler publiseres av Folkehelseinstituttet i MedNytt, som er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. Metodevarsler som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres i tillegg på [nyemetoder.no](https://nyemetoder.no). For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Legemiddelverkets nettsider](https://legemiddelverkets.nettsider).

\*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se [Legemiddelsøk.no](https://legemiddelsøk.no).

## 2. Beskrivelse av metoden

### Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Mantelcellelymfom (MCL) er en sjelden undergruppe av non-Hodgkins lymfom, som karakteriseres av diffus eller vagt knutet vekst bestående av relativt små centrocyttliknende celler. Viktige undergrupper av MCL består av større eller blastiske celler, og er kalt henholdsvis polymorf eller blastoid variant av MCL. Sykdommen er ofte aggressiv med hyppig affeksjon av benmarg, milt og gastrointestinal traktus. Median overlevelse ved tradisjonell CHOP-basert terapi er ca. 3 år, med 20–30 % i live etter 5 år. Nye regimer er nå i bruk og har bedret prognosen for pasienter med MCL betraktelig. (3)

De vanligste symptomene er smertefrie hevelser i lymfeknutene i nakken, armhulen eller lysken. Median alder ved sykdomsdebut er 63 år, og tre av fire pasienter er menn.

I 2021 ble det registrert 1090 nye personer med non-Hodgkins lymfom i Norge, og MCL utgjør om lag 6 % av alle non-Hodgkins lymfomer (3, 4).

### Dagens behandling

Det foreligger nasjonale behandlingsretningslinjer oppdatert i 2021 (3).

Den vanligste behandlingsformen er cellegift i kombinasjon med rituksimab. For yngre pasienter (under 65-70 år) med utbredt sykdom, anbefales i tillegg høydosebehandling med autolog stamcellestøtte (HMAS). Eldre pasienter som ikke er aktuell for HMAS behandles med CHOP-rituksimab, bendamustin-rituksimab, evt. alternerende CHOP og høydose cytarabin og med tillegg av rituksimab. Deretter vedlikeholdsbehandling med rituksimab hver 2. måned inntil sykdomsprogresjon. Ved residiv vil behandlingsmålet som regel være livsforlengende palliasjon, men yngre pasienter uten vesentlig komorbiditet kan imidlertid henvises til alloge stamcelletransplantasjon med redusert kondisjonering. (3)

### Virkningsmekanisme

Pirtobrutinib er en selektiv, reversibel hemmer av Brutons tyrosinkinase (BTK). BTK er et viktig signalmolekyl i en signalvei som er involvert i utviklingen av flere typer B-cellekreft, deriblant MCL. Gjennom å hemme enzymaktiviteten til BTK, hemmer pirtobrutinib proliferasjon og overlevelse av maligne B-celler. (1)

### Tidligere godkjent indikasjon

Ingen

### Mulig indikasjon

Som monoterapi til behandling av voksne pasienter med residivernede eller refraktært mantelcellelymfom (MCL) som tidligere har fått behandling med en Brutons tyrosinkinasehemmer (BTK) (1)

### Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

- ☐ Metoden **vil medføre** bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis)
- ☐ Metoden **vil ikke medføre** bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis)
- ☐ Det er på nåværende tidspunkt **uavklart** om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode
- ☒ Det er **ikke vurdert** om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode

Kommentar fra FHI:

### 3. Dokumentasjonsgrunnlag

#### 3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger dokumentasjon i form av minst én fase I/II åpen, enkeltarmet multisenterstudie.

| Populasjon<br>(n = antall deltakere)                                                                                                                                                                                          | Intervensjon                                                  | Kontrollgruppe | Hovedutfallsmål                                                                                                     | Studienummer, fase                                | Tidsperspektiv resultater                                                                                                            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Voksne pasienter med CLL/SLL, WM eller NHL (inkludert MCL), som er intolerante eller har sviktet på standard behandling, eller som har mottatt ett tidligere BTK inhibitor-regime<br><br>Estimert n = 860 (alle indikasjoner) | Pirtobrutinib<br><br>Tablett, daglig<br>kontinuerlig dosering | Ingen          | MTD, ORR (sentralt vurdert)<br><br>Viktige sekundære: Sikkerhet, responsvarighet, utprøvervurdert ORR, BOR, PFS, OS | <a href="#">NCT03740529</a><br>BRUIN<br>Fase I/II | Estimeres avsluttet oktober 2023<br><br>Resultater foreligger: <a href="#">Mato et al. 2021</a><br><a href="#">Cohen et al. 2022</a> |

CLL: kronisk lymfatisk leukemi; SLL: småcellet lymfocytært lymfom; WM: Waldenstrøms makroglobulinemi; MCL: mantelcellelymfom; MTD: maksimal tolerert dose; ORR: objektiv responsrate; BOR: beste objektive respons; PFS: progresjonsfri overlevelse; OS: totaloverlevelse

#### 3.2 Metodevurderinger og –varsel, nasjonalt og internasjonalt

|                        |                                                                                                                                                                                                                                           |
|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Metodevurdering</b> | -En annen metode er vurdert for MCL: se NyeMetoder <a href="#">ID2014_001</a> (ibrutinib).<br>-Vurderinger av andre metoder bestilt for MCL: <a href="#">ID2020_063</a> (breksukabtagenauleucel), <a href="#">ID2022_105</a> (ibrutinib). |
| <b>Metodevarsel</b>    | - Det foreligger minst ett relevant internasjonalt metodevarsel (5).                                                                                                                                                                      |

## 4. Referanser

1. Pirtobrutinib: Specialist Pharmacy Service, NHS. [Lest 03. november 2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/pirtobrutinib/>
2. European Medicines Agency. Agenda CHMP møte 10.-13. oktober 2022. Tilgjengelig fra: [CHMP: Agendas, minutes and highlights | European Medicines Agency \(europa.eu\)](#)
3. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med maligne lymfomer. Oslo: Helsedirektoratet; 2021. Tilgjengelig fra: [Maligne blodsykdommer - handlingsprogram - Helsedirektoratet](#)
4. Lymfom [nettdokument]. Kreftregisteret. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/lymfekreft-handlingsprogram>
5. NIHR. Innovation Observatory: pirtobrutinib for mantle cell lymphoma. [lest 04. november 2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.io.nihr.ac.uk/techbriefings/pirtobrutinib-for-mantle-cell-lymphoma/>

## 5. Versjonslogg

| 5.1 Dato   | 5.2 Endringer gjort i dokument                                 |
|------------|----------------------------------------------------------------|
| 09.12.2022 | Laget metodevarsel*                                            |
| DD.MM.ÅÅÅÅ | Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ |
| DD.MM.ÅÅÅÅ | Endret status for metoden                                      |

\*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og 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

Nye metoder innhenter innspill fra fagmiljøer i helseforetakene 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. Innspillene blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum som også blir publisert på [nyemetoder.no](https://nyemetoder.no).

Det er behov for **korte og konsise innspill** fra avdelinger/fagmiljøer. NB: **Ikke** legg inn informasjon som kan spores til enkeltpasienter.

| <b>Metode:</b> ID2023_008 Pirtobrutinib som monoterapi til behandling av voksne med residiverende eller refraktært mantelcellelymfom som tidligere har fått behandling med en Brutons tyrosinkinasehemmer                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Spørsmål                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Faglige innspill                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Dagens behandling – alternativ</b><br>- Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag?<br>- Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering?<br><br>Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.                                                                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Beslutningsforum har dessverre avslått tidligere søknader om bruk av BTK-hemmer ved mantelcellelymfom. Pr i dag ligger det inne nye søknader for bruk av BTK-inhibitoren ibrutinib, men de er ikke ferdigbehandlet. Det vil i dag følgelig kun være unntaksvis at pasienter tidligere har fått BTK-hemmer (inkludert i tidligere studier eller fått særskilt godkjenning for bruk av en BTK-hemmer) – og som dermed vil være aktuell for pirtobrutinib ved angitt indikasjon. Alternativet for disse pasientene i dag er hovedsakelig kjemoterapi eller lenalidomid.</li> <li>- Komparator som er tilgjengelig pr i dag: f.eks lenalidomid?</li> </ul> |
| <b>Plass i norsk klinisk praksis</b><br>-Er det klinisk behov for metoden?<br>-Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling?<br><br>Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer. | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Det synes mest hensiktsmessig først å få godkjent en «første-linje BTK-inhibitor» (som kan benyttes når immunkjemoterapi svikter – eller som ledd i primærbehandlingen), før man vurderer pirtobrutinib som «andre-linje BTK-hemmer». Men for pasienter som unntaksvis har fått BTK-hemmer vil pirtobrutinib være aktuelt som «andre-linje BTK-hemmer».</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

|                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mest sannsynlig vil pirtobrutinib komme som tillegg til annen behandling.</li> <li>- Viktigst synes det å være at man i Norge får tilgjengelig en «førstelinje-BTK-inhibitor» for behandling av mantelcellelymfom. Pasienter med mantelcellelymfom som residiverer etter behandling med BTK-inhibitor, har en dårlig prognose. Det er derfor oppmuntrende resultater når fase 1/2 BRUIN study – oppdaterte resultater ASH des 22 - (90 pasienter, median alder 70 år, median tidligere regimer 3) viser at behandling med pirtobrutinib har gitt ORR 58% (inkl. 20% CR og 38% PR). Ved median follow-up 12 mnd var median varighet av respons 22 mnd. Subgruppen av pasienter som avsluttet tidligere BTK-inhibitor pga progress hadde samme ORR og median varighet av respons 14,8 mnd.</li> </ul> |
| <b>Pasientpopulasjonen i Norge</b><br>Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)? |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Andre forhold</b><br>-Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

|                                                                                                                                                    |  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <b>For metoder som <u>ikke</u> er legemidler (utstyr/prosedyrer)</b><br>-Er du kjent med om det finnes leverandører av tilsvarende metoder/utstyr? |  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|

**Avsender av faglig innspill:**

|                                           |                 |                                     |
|-------------------------------------------|-----------------|-------------------------------------|
| <u>Sykehus</u>                            | <u>Avdeling</u> | <u>Fagperson (navn og stilling)</u> |
| Haukeland Universitetssykehus<br>23.12.22 | Kreftavdelingen | Turid Løkeland, overlege            |

## Innspill til Nye metoder

Nye metoder innhenter innspill fra fagmiljøer i helseforetakene 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. Innspillene blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum som også blir publisert på [nyemetoder.no](https://nyemetoder.no).

Det er behov for **korte og konsise innspill fra avdelinger/fagmiljøer**. NB: **Ikke** legg inn informasjon som kan spores til enkeltpasienter.

| Metodevarsel: ID2023_008 Pirtobrutinib - Pirtobrutinib som monoterapi til behandling av voksne pasienter med residiverende eller refraktært mantelcellelymfom som tidligere har fått behandling med en Brutons tyrosinkinasehemmer                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Spørsmål                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Faglige innspill                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <p><b>Dagens behandling – alternativ</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag?</li> <li>- Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering?</li> </ul> <p>Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.</p>                                                                                               | <p>Vi har i dag ikke Brutons tyrosinkinasehemmer tilgjengelig. Ibrutinib har fått avslag gjentatte ganger som 2. linje behandling MCL til tross for klare innspill fra klinikere at Ibrutinib/BTK hemmere burde ha en klar plass i behandlingen av MCL. Det vil derfor være vanskelig å ha en klar komparator til Pirtobrutinib i en norsk setting.</p> <p>Aktuell komparator vil være avhengig av i hvilken linje BTK hemmer ble gitt. Hos eldre benyttes BTK hemmer også som førstelinje behandling. I dette tilfellet vil kjemoterapi i form av Bendamustin kombinert med Rituximab, og/eller CHOP kombinert med Rituximab være aktuell komparator.</p> <p>Hos yngre pasienter vil kjemoterapi + HMAS være førstelinjebehandling. Ibrutinib vil da typisk brukes i 2 eller 3. linje og R-benda/R-chop kunne brukes som komparator til Pirtobrutinib i 3-4 linje.</p> |
| <p><b>Plass i norsk klinisk praksis</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Er det klinisk behov for metoden?</li> <li>-Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling?</li> </ul> <p>Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.</p> | <p>Residiv etter 1. linje behandling for MCL har et stort udekket klinisk behov. I første omgang bør vi imidlertid få tilgang til bruk av BTK hemmere. Behovet for Pirtobrutinib er sekundært til dette.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <p><b>Pasientpopulasjonen i Norge</b></p> <p>Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?</p>                                                                                                                                                                                                                                                      | <p>Ca 50 pasienter får MCL i Norge årlig. Jeg vil anslå at ca halvparten vil være aktuelle for en 2/3 linjes behandling som Pirtobrutinib. Altså ca 25stk i året.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

|                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Andre forhold</b><br>-Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med? | Som nevnt ovenfor må vi få tilgang til BTK hemmere før det vil være aktuelt med Pirtobrutinib. Jeg regner også med at det vil bli søkt om både CAR-T behandling og bruk av bispesifikke antistoff i behandlingen av MCL residiv. Dette er behandlinger som nok er minst like lovende for denne aktuelle pasientgruppen. |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                                                                                                    |  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <b>For metoder som <u>ikke</u> er legemidler (utstyr/prosedyrer)</b><br>-Er du kjent med om det finnes leverandører av tilsvarende metoder/utstyr? |  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|

**Avsender av faglig innspill:**

| Sykehus                  | Avdeling                                                         | Fagperson (navn og stilling)                        |
|--------------------------|------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Oslo universitetssykehus | Avdeling for kreftbehandling, seksjon for lymfom og indremedisin | Jon Riise, seksjonsoverlege lymfom og indremedisin. |

## Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2023\_008

### Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

**1. Hvilket/e nasjonale faglige retningslinjer/krefthandlingsprogrammer kan påvirkes og status?**  
(Ingen / navn på retningslinjen; oppdatert år etc.).

[Nasjonale retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med maligne lymfomer](#) (26.05.2021)

#### 2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

#### Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

Helsedirektoratet har fått innspill om at ingen BTK hemmere er godkjent av Beslutningsforum. Vi stiller derfor spørsmål om det er relevant å gjøre en metodevurdering av Pirtobrutinib brukt etter en BTK hemmer.

#### 3. Kontaktperson i Helsedirektoratet -representant for retningslinje/handlingsprogram:

Navn: Seniorrådgiver Borghild Svorken  
E-post: [borghild.svorken@helsedir.no](mailto:borghild.svorken@helsedir.no)  
Tlf.: 98822164

#### 4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

### Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

#### 5. Er finansieringsansvaret for metoden plassert hos RHF-ene?

JA ☐, siden.....(dato)..... NEI ☐

#### 6. Innspill til plassering av finansieringsansvaret og evt. andre innspill relatert til finansiering:

Nytt virkestoff mot kreft definert som Orphan drug som vil bli plassert hos RHF-ene

## Saksnummer 009-23 Oppsummering fra sekretariatet

### **ID2023\_009 Tocilizumab (RoActemra) for å bremse nedgangen i lungefunksjon hos voksne med systemisk sklerose-assosiert interstitiell lungesykdom (metodevarsel)**

#### **Kort om metoden fra metodevarslet:**

- Indikasjonsutvidelse.
- Har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er godkjent i USA.
- Beslutningsforum har tidligere innført virkestoffet (for eksempel [ID2020\\_098](#) til kjempecelleartritt).
- Legemiddelform: injeksjon, konsentrat til infusjon.
- Tocilizumab er et monoklonalt antistoff som binder til og hemmer interleukin (IL)-6-reseptorer.
- Systemisk sklerose er en systemisk bindevevssykdom. Interstitiell lungesykdom er en vanlig og alvorlig komplikasjon av systemisk sklerose som kan påvirke lungefunksjonen i betydelig grad. Det er usikkert hvor mange norske pasienter som vil være aktuelle for metoden.
- Det er identifisert to studier, begge dobbeltblindet og placebokontrollert, en i fase III og en i fase II/III. Begge er avsluttet, resultater foreligger.
- Legemiddelverket anbefaler en hurtig metodevurdering.

#### **Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:**

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

#### **Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):**

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer/krefthandlingsprogram påvirkes.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret er plassert hos RHF-ene fra 1.7.2014. Ny indikasjon, ingen endring i finansieringsansvar

## Metodevarsel for legemiddel

### 1. Status og oppsummering

Tocilizumab (RoActemra) for å bremse nedgangen i lungefunksjon hos voksne pasienter med systemisk sklerose-assosiert interstitiell lungesykdom

#### 1.1 Oppsummering\*

Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er innført i USA (1,10).

| 1.2 Kort om metoden                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 1.3 Metodetype                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 1.5 Finansieringsansvar                                                                                                                                                               | 1.6 Fagområde              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| ATC-kode: L04C07<br><br>Virkestoffnavn: tocilizumab<br><br>Handelsnavn: RoActemra<br><br>Legemiddelform: injeksjon, konsentrat til infusjon<br><br>MT-søker/innehaver: Roche (1)                                                                                                                                                                                                 | <input checked="" type="checkbox"/> Legemiddel<br><input type="checkbox"/> Annet<br><br><b>1.4 Tag (merknad)</b><br><input type="checkbox"/> Vaksine<br><input type="checkbox"/> Avansert terapi (gen-/celleterapi)<br><input type="checkbox"/> Medisinsk stråling<br><input type="checkbox"/> Krever tilhørende diagnostikk eller medisinsk utstyr<br><input type="checkbox"/> Annet:                                                                                     | <input checked="" type="checkbox"/> Specialisthelsetjenesten<br><input type="checkbox"/> Folketrygd: blåresept<br><input type="checkbox"/> Kommune<br><input type="checkbox"/> Annet: | Lunge og luftveissykdommer |
| 1.7 Bestillingsanbefaling                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                       |                            |
| <b>Metodevurderinger</b><br><input type="checkbox"/> Fullstendig metodevurdering<br><input checked="" type="checkbox"/> Hurtig metodevurdering (CUA)<br><input type="checkbox"/> Forenklet vurdering<br><input type="checkbox"/> Avvente bestilling<br><input type="checkbox"/> Ingen metodevurdering<br><input type="checkbox"/> Kan være egnet for FINOSE<br><b>Kommentar:</b> | <input checked="" type="checkbox"/> Klinisk effekt relativ til komparator<br><input checked="" type="checkbox"/> Sikkerhet relativ til komparator<br><input checked="" type="checkbox"/> Kostnader / Ressursbruk<br><input checked="" type="checkbox"/> Kostnadseffektivitet<br><input type="checkbox"/> Juridiske konsekvenser<br><input type="checkbox"/> Ethiske vurderinger<br><input type="checkbox"/> Organisatoriske konsekvenser<br><input type="checkbox"/> Annet |                                                                                                                                                                                       |                            |

Statens legemiddelverk er ansvarlig for å utarbeide metodevarsler. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Et metodevarsel er ingen vurdering av metoden. Alle metodevarsler publiseres av Folkehelseinstituttet i MedNytt, som er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. Metodevarsler som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres i tillegg på [nyemetoder.no](https://nyemetoder.no). For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Legemiddelverkets nettsider](https://legemiddelverkets.nettsider).

\*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se [Legemiddelsøk.no](https://legemiddelsøk.no).

## 2. Beskrivelse av metoden

### Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Systemisk sklerose er en systemisk bindevevssykdom hvor en vedvarende betennelsesreaksjon i små blodårer fører til nedsatt blodtilførsel og oksygenmangel i vevene. Dette fører etter hvert til at normalt vev i huden, i blodårer og i indre organer erstattes av bindevev, såkalt sklerose. Dannelsen av bindevev fører til at huden blir fortykket og ubevegelig, og det utvikles funksjonssvikt i de indre organene (2). Interstitiell lungesykdom er en vanlig komplikasjon ved systemisk sklerose der betennelsesprosess med diffus bindevevsdannelse i begge lungene kan påvirke lungefunksjonen i betydelig grad. Interstitiell lungesykdom er en alvorlig prognose (3).

Systemisk sklerose opptrer som oftest blant kvinner i aldersgruppen 30-60 år og hos noen eldre menn. Systemisk sklerose er en sjelden sykdom med ukjent årsak. En norsk studie fra 2012 undersøkte prevalens for systemisk sklerose i sør-Norge og fant at prevalensen varierte mellom 286-792 pasienter, og årlig insidens er ca. 33-60 pasienter (4). En amerikansk studie fra 2020 fant at insidensraten var 12 per 100 000 og prevalensen var 6,9 per 100 000 for interstitiell lungesykdom (5).

Det er usikkert hvor mange norske pasienter som vil være aktuelle for metoden.

### Dagens behandling

Det finnes ingen kurativ behandling for systemisk sklerose. Formålet med behandling er å behandle de ulike symptomene og forhindre eller bremse utvikling av sykdom. Det er viktig å starte behandlingen så tidlig som mulig i forløpet slik at en i størst mulig grad unngår varige skader på indre organer. Optimal behandling av interstitiell lungesykdom ved systemisk sklerose er ikke fastlagt. Ved symptomatiske, alvorlige tilstander kan systemisk immundempende behandling med mykofenolatmofetil og cyklofosamid prøves, hvor mykofenolatmofetil er foretrukket grunnet mer gunstig sikkerhetsprofil. Azatioprin er også et alternativ for de som har kontraindikasjon eller intoleranse for mykofenolatmofetil og cyklofosamid (6).

Det er nylig innført behandling med autolog stamcelletransplantasjon til de aller sykeste pasientene med systemisk sklerose. Behandlingen innebærer stor risiko (7).

|                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Virkningsmekanisme</b>                          | Tocilizumab er et monoklonalt antistoff som binder til og hemmer interleukin (IL)-6-reseptorer. IL-6-reseptorer medvirker til patogenesen av inflammasjonssykdommer, osteoporose og neoplasi. Ved å blokkere IL-6R vil inflammasjonen og dermed symptomene reduseres.                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Tidligere godkjent indikasjon</b>               | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Alvorlig, aktiv og progressiv revmatoid artritt hos voksne</li> <li>- Moderat til alvorlig, aktiv revmatoid artritt hos voksne</li> <li>- Behandling av covid-19</li> <li>- Aktiv systemisk juvenil idiopatisk artritt</li> <li>- Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt</li> <li>- CAR-T celleindusert alvorlig eller livstruende cytokinfrigjøringsyndrom hos voksne og barn</li> </ul>                                                                                                                |
| <b>Mulig indikasjon</b>                            | Tocilizumab for å bremse nedgangen i lungefunksjon hos voksne pasienter med systemisk sklerose-assosiert interstitiell lungesykdom (10).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics</b> | <p> <input type="checkbox"/> Metoden <b>vil medføre</b> bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis)<br/> <input type="checkbox"/> Metoden <b>vil ikke medføre</b> bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis)<br/> <input type="checkbox"/> Det er på nåværende tidspunkt <b>uavklart</b> om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode<br/> <input checked="" type="checkbox"/> Det er <b>ikke vurdert</b> om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode         </p> <p>Kommentar fra FHI:</p> |

### 3. Dokumentasjonsgrunnlag

#### 3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst to kliniske studier, begge dobbeltblindet og placebokontrollert.

| Populasjon<br>(n = antall deltakere)                                                                          | Intervensjon                                     | Kontrollgruppe                                              | Hovedutfallsmål                                                                                                                                                                     | Studienummer, fase                                           | Tidsperspektiv resultater                                |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| Voksne $\geq 18$ år med systemisk sklerose<br><br>(n=212, hvorav 136 pasienter med interstitiell lungesykdom) | Tocilizumab 162 mg s.c en gang ukentlig uke 0-96 | Placebo uke 0-47<br><br>Crossover til Tocilizumab uke 48-96 | <u>Primært utfallsmål:</u><br>Endring i Modified Rodnan Skin Score (mRSS) fra baseline til uke 48<br><br><u>Sekundære utfallsmål:</u><br>lungefunksjon, ++                          | <a href="#">NCT02453256</a><br>focuSSced fase III studie     | Avsluttet.<br><br><a href="#">Resultater foreligger.</a> |
| Voksne $\geq 18$ år med systemisk sklerose<br><br>(n=87)                                                      | Tocilizumab 162 mg s.c en gang ukentlig uke 0-96 | Placebo uke 0-48<br><br>Crossover til tocilizumab uke 48-96 | <u>Primære utfallsmål:</u><br>Endring i Modified Rodnan Skin Score (mRSS) fra baseline til uke 24, insidens av bivirkninger<br><br><u>Sekundære utfallsmål:</u><br>livskvalitet, ++ | <a href="#">NCT01532869</a><br>faSScinate Fase II/III studie | Avsluttet.<br><br><a href="#">Resultater foreligger.</a> |

#### 3.2 Metodevurderinger og –varsel, nasjonalt og internasjonale

|                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Metodevurdering</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Samme metode er vurdert/bestilt til vurdering for andre indikasjoner: se NyeMetoder <a href="#">ID2017_023</a>, <a href="#">ID2020_098</a> (kjempecelleatritt), <a href="#">ID2018_079</a> (Cytokinfrigjøringssyndrom), <a href="#">ID2018_124</a> (Barneleddgikt), <a href="#">ID2022_034</a> (Covid-19).</li> <li>- Andre metoder er bestilt til vurdering for samme indikasjon: se NyeMetoder <a href="#">ID2019_055</a> (Ofev/Vargatef).</li> </ul> |
| <b>Metodevarsel</b>    | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Det foreligger minst et relevant norsk metodevarsel (8).</li> <li>- Det foreligger minst et relevant internasjonalt metodevarsel (9).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

## 4. Referanser

1. Specialist Pharmacy Service. Tocilizumab 2016 [updated 2022. Available from: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/tocilizumab/#:~:text=%22Tocilizumab%20%20%20ssc-ild%22>.
2. Norsk Helseinformatikk. Systemisk sklerose 2020 [Available from: <https://nhi.no/sykdommer/hud/diverse/systemisk-sklerose-sklerodermi/>.
3. Skjønberg OH. Lungfibrose: Store medisinske leksikon.; 2018 [Available from: <https://sml.snl.no/lungefibrose>.
4. Hoffmann-Vold A-M, Midtvedt Ø, Molberg Ø, Garen T, Gran JT. Prevalence of systemic sclerosis in south-east Norway. Rheumatology. 2012;51(9):1600-5.
5. Fan Y, Bender S, Shi W, Zoz D. Incidence and prevalence of systemic sclerosis and systemic sclerosis with interstitial lung disease in the United States. J Manag Care Spec Pharm. 2020;26(12):1539-47.
6. John Varga SM. Treatment and prognosis of interstitial lung disease in systemic sclerosis (scleroderma) 2022 [Available from: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prognosis-of-interstitial-lung-disease-in-systemic-sclerosis-scleroderma>.
7. Helse Stavanger Revmatologisk avdeling. Systemisk sklerose [Available from: <https://helse-stavanger.no/behandling/systemisk-sklerose>.
8. Mednytt. Nintedanib (Ofev/Vargatef) til behandling av interstitiell lungesykdom ved systemisk sklerose 2019 [Available from: <https://www.mednytt.no/metodevarsler/2019/nintedanib-ofevvargatef-til-behandling-av-interstitiell-lungesykdom-ved-systemisk-sklerose/>.
9. NIHR Innovation Observatory. Tocilizumab (RoActemra) for Adults with Systemic Sclerosis – Second Line 2017
10. European Medicines Agency. Committee for medicinal products for human use (CHMP) Draft agenda for the meeting on 10-13 October 2022 2022 [Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/chmp-agenda-10-13-october-2022-meeting\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/chmp-agenda-10-13-october-2022-meeting_en.pdf).

## 5. Versjonslogg

| 5.1 Dato                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 5.2 Endringer gjort i dokument                                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| 09.12.2022                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Laget metodevarsel*                                            |
| DD.MM.ÅÅÅÅ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ |
| DD.MM.ÅÅÅÅ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Endret status for metoden                                      |
| *Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se <a href="https://legemiddelsøk.no">Legemiddelsøk.no</a> . Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler. |                                                                |

## Innspill til Nye metoder

Nye metoder innhenter innspill fra fagmiljøer i helseforetakene 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. Innspillene blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum som også blir publisert på [nyemetoder.no](https://nyemetoder.no).

Det er behov for korte og konsise innspill fra avdelinger/fagmiljøer. NB: Ikke legg inn informasjon som kan spores til enkeltpasienter.

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Metode:</b> ID2023_009 Tocilizumab (RoActemra) for å bremse nedgangen i lungefunksjon hos voksne med systemisk sklerose-assosiert interstitiell lungesykdom.                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Spørsmål</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <b>Faglige innspill</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Dagens behandling – alternativ</b><br>- Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag?<br>- Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering?<br><br>Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.                                                                                               | Etablert behandling:<br>Mykofenolat mofetil.<br>Cyklofosamid.<br>Nintedanid etter søknad til fagdirektør.<br>Sistnevnte behandling avventer beslutning i Nye metoder.<br>Høydosebehandling med stamcellestøtte for en liten gruppe som oppfyller kriteriene for slik behandling                                                                     |
| <b>Plass i norsk klinisk praksis</b><br>-Er det klinisk behov for metoden?<br>-Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling?<br><br>Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer. | Ja. Alvorlig tilstand med høy mortalitet. Det foreligger få behandlingsmuligheter for pasientgruppen.<br>Hos pasienter med systemisk sklerose assosiert interstitiell lungesykdom, kort sykdomsvarighet og forhøyede inflammasjonsparameter vil tocilizumab kunne være første behandling i stedet for mykofenolat mofetil.                          |
| <b>Pasientpopulasjonen i Norge</b><br>Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?                                                                                                                                                                                                     | Systemisk sklerose er en sjelden tilstand. Prevalens 13/100.000. Årlig insidens på ca 13/million. Ca 40% utvikler interstitiell lungesykdom. 15-20% utvikler alvorlig interstitiell lungesykdom. Tocilizumab vil være aktuell behandling hos pasienter med kort sykdomsvarighet og forhøyede inflammasjonsparameter (nasjonal veileder revmatologi) |
| <b>Andre forhold</b><br>-Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

|                                                                                                                                                    |  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <b>For metoder som <u>ikke</u> er legemidler (utstyr/prosedyrer)</b><br>-Er du kjent med om det finnes leverandører av tilsvarende metoder/utstyr? |  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|

**Avsender av faglig innspill:**

| Sykehus                        | Avdeling               | Fagperson (navn og stilling)  |
|--------------------------------|------------------------|-------------------------------|
| Haukeland universitetssjukehus | Revmatologisk avdeling | Liv Turid Bertelsen, overlege |

## Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2023\_009

### Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

#### 1. Hvilket/e nasjonale faglige retningslinjer/krefthandlingsprogrammer kan påvirkes og status?

(Ingen / navn på retningslinjen; oppdatert år etc.).

Ingen

#### 2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

#### 3. Kontaktperson i Helsedirektoratet -representant for retningslinje/handlingsprogram:

Navn:

E-post:

Tlf.:

#### 4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

### Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

#### 5. Er finansieringsansvaret for metoden plassert hos RHF-ene?

JA ☒, siden 1.7.2014      NEI ☐

#### 6. Innspill til plassering av finansieringsansvaret og evt. andre innspill relatert til finansiering:

Ny indikasjon, ingen endring i finansieringsansvar

**Saksnummer: 010-23**

|              |                                |
|--------------|--------------------------------|
| <b>Til:</b>  | Bestillerforum for nye metoder |
| <b>Fra:</b>  | Sekretariatet for nye metoder  |
| <b>Dato:</b> | 11.01.2023                     |

**Oppdrag: ID2020\_110 Azacitidin (Onureg) til behandling av voksne pasienter med akutt myelogen leukemi (AML). Forslag om endring av løp. Innspill fra firma og notat fra Sekretariatet for nye metoder. Til drøfting.**

**Hva saken omhandler i korte trekk**

Det foreligger et oppdrag om metodevurdering. Firma kommer med innspill om å endre fra en forenklet metodevurdering til en hurtig metodevurdering. Fimra skriver, blant annet, at Onureg og injiserbar azacitidin er ikke bioekvivalente. Oppdraget bør samtidig kompletteres med handelsnavn og tilpasset den indikasjon det er søkt om markedsføringstillatelse for. Bestillerforum bes om å ta stilling til innspillet.

**Forslag til beslutning**

Bestillerforum for nye metoder endrer oppdraget til: En hurtig metodevurdering med vurdering av effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet gjennomføres av Statens legemiddelverk for azacitidin (Onureg) til vedlikeholdsbehandling hos voksne med akutt myelogen leukemi (AML), som har oppnådd komplett remisjon eller komplett remisjon med ufullstendig blodverdirestitusjon etter induksjonsbehandling med eller uten konsolideringsbehandling, og som ikke er kandidater for, inkl. de som ikke velger å gå videre til, hematopoetisk stamcelletransplantasjon (HSCT). Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

## Nye metoder: Innspill til metoder (forslag/metodevarsler/oppdrag)

Alle har anledning til å komme med tilleggsopplysninger til en metode som er foreslått for nasjonal metodevurdering. Det er ønskelig at innspill kommer inn så tidlig som mulig i prosessen, fortrinnsvis før behandling i Bestillerforum RHF.

Bruk dette skjemaet for å gi innspill til forslag, metodevarsler og oppdrag. På [nyemetoder.no](http://nyemetoder.no) vil nye forslag/metodevarsler ha statusen «Forslag mottatt/åpent for innspill» før behandling i Bestillerforum RHF. Utfylt skjema sendes [nyemetoder@helse-sorost.no](mailto:nyemetoder@helse-sorost.no).

**NB: Punkt 1-3 og 11 fylles ut av alle.** Punkt 4-9 fylles ut avhengig av rolle og kjennskap til metoden.

**Jeg er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet på [nyemetoder.no](http://nyemetoder.no) (kryss av):** ☒

Har du informasjon du mener ikke kan offentliggjøres, ta kontakt med sekretariatet før innsending.

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

|                                             |                                                                 |
|---------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| <b>1.Hvilken metode gjelder innspillet?</b> |                                                                 |
| Metodens ID nummer*:                        | ID2020_110                                                      |
| Metodens tittel:                            | Behandling av voksne pasienter med akutt myelogen leukemi (AML) |

\*ID-nummer finner du på metodesiden på [nyemetoder.no](http://nyemetoder.no) og har formen ID2020\_XXX

|                                                |                      |
|------------------------------------------------|----------------------|
| <b>2. Opplysninger om den som gir innspill</b> |                      |
| Navn                                           | Carl Richard Frostad |
| Eventuell organisasjon/arbeidsplass            | Bristol Myers Squibb |
| Kontaktinformasjon (e-post / telefon)          | +47 92844600         |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <p>Oral azacitidin, utviklet for vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med akutt myelogen leukemi (AML) som er i remisjon og som ikke kan transplanteres.</p> <p><b>Vi foreslår å endre fra løp D til løp C for Onureg .</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Onureg og injiserbar azacitidin er ikke bioekvivalente og skal ikke brukes om hverandre.</li> <li>Medikamentene har ulik farmakokinetikk, cellulær eksponering, dosering, administrasjonsform, godkjente indikasjoner og behandlingsplan.</li> <li>Onureg gis i lave systemiske doser som hjemmebehandling (14 eller 21 dager av hver 28-dagers syklus) vs. poliklinisk injiserbar azacitidin. (5-7 dager av hver 28-dagers syklus)</li> </ul> |

- Lavere nivå av Onureg gir mulighet for at kreftceller blir eksponert for virkestoffet over lengre tid og øker sannsynligheten for at kreftceller er i det cellesyklusstadiet (dvs. S-fasen) for DNA-inkorporering som resulterer i reaktivering av DNA gen-signaler for normal celledeling.
- Videre kan lav, langvarig eksponering redusere risikoen for toksisitet (f.eks. forverring av eksisterende cytopenier) sammenlignet med eksponering for høyere nivåer over en kortere varighet.
- Oral administrering eliminerer injeksjonsrelaterte bivirkninger og øker compliance.
- Sikkerheten og effekten av Onureg som vedlikeholdsbehandling for pasienter med AML har blitt vist i den pivotale randomiserte fase 3 QUAZAR AML 001-studien.<sup>5</sup> I QUAZAR AML 001 viste Onureg en klinisk og statistisk signifikant forbedring i total overlevelse (OS, primært endepunkt) sammenlignet med placebo. Ved en median oppfølging på 41,2 måneder (basert på en databaselås fra juli 2019), var median OS 24,7 måneder (95 % konfidensintervall [CI], 18,7–30,5 måneder) for pasienter behandlet med Onureg versus 14,8 måneder (95 % KI, 11,7-17,6 måneder) for de som ble behandlet med placebo (hazard ratio [HR], 0,69; 95 % KI, 0,5-0,86; P < 0,001).<sup>5</sup> OS-fordelen ble opprettholdt ved den påfølgende analysen med 51,7 måneder med oppfølging basert på en databaselås fra september 2020.<sup>5</sup> (Median OS forble 24,7 måneder og 14,8 måneder, med OS-rater ved 3 år på 37,4 % og 27,9 % [95 % KI, 0,9, 18,1%], for henholdsvis Onureg og placebo) .<sup>6</sup> OS-rate ved 5 år på 26,2% og 19,2% [95 % KI, -1,8%, 15,8%], for henholdsvis Onureg og placebo.<sup>6</sup>
- **Bristol Myers Squibb vil tilby en kostnadseffektiv pris for Onureg sammenlignet med dagens behandling som vil oppfylle prioriteringskriteriene i Norge**

#### Nærmere informasjon om metoden 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 å 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: **Nei**  
 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:  
 Til behandling av voksne pasienter med AML som oppnår komplett remisjon (CR) etter komplett remisjon uten fullstendig blodtelling (CRi) etter induksjonsbehandling, med eller uten konsolideringsbehandling, og som ikke kan få stamcelletransplantasjon (ref. innspill fra MT-innehaver).

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag Akutt myelogen leukemi (AML) er en form for blodkreft der umodne blodceller (myeloblaster) i beinmargen vokser og deler seg uhemmet. Den ukontrollerte celledelingen av disse umodne og lite funksjonelle cellene fortrenger og forstyrrer produksjonen av normale hvite og røde blodlegemer samt blodplater, og det oppstår beinmargssvikt med risiko for anemi, infeksjoner og blødninger. Ved høyt antall kreftceller kan organinfiltrasjon forekomme. Som regel fremgår ikke noen klar årsak for utviklingen av AML, men det er kjent at eksponering for radioaktiv stråling, cellegift eller sigarettøyking kan være medvirkende faktorer. AML er en svært heterogen sykdom, der den karakteristiske overproduksjonen av umodne blodceller kan tilskrives ulike genetiske avvik som endrer de normale mekanismene for cellevekst og celledeling. Hvilke genetiske avvik som er tilstede er predikerende for prognose og til dels styrende for valg av behandling. Det diagnostiseres om lag 150 nye tilfeller av AML i Norge årlig, og median alder ved diagnostetidspunkt er ca. 56 år.

**6. Er du kjent med behandlingsalternativer til denne metoden og hvordan disse fungerer for pasientgruppen i dag? (PICO)**

Beskriv kortfattet:

1. Ingen annen godkjent behandling for denne pasientgruppen.

**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:

De betydelige psykologiske, sosiale og fysiske konsekvensene av å leve med AML for pasienten og deres pårørende, er stor. Det å bli diagnostisert med AML og potensielle utsikter til å leve i bare noen få måneder, har en betydelig følelsesmessig innvirkning på pasient og pårørende. Intensiv kjemoterapi er forbundet med sykdom og hver behandlingssyklus krever et lengre sykehusopphold over flere uker. En persons immunsystem vil sannsynligvis svekkes med kjemoterapi og øke sannsynligheten for livstruende infeksjoner. De kliniske ekspertene BMS har vært i kontakt med, har forklart at for personer som er friske nok til å få intensiv kjemoterapi, er stamcelletransplantasjon fortsatt det mest effektive behandlingsalternativet.

Beslutningen om å få en transplantasjon avhenger av en persons almenntilstand, eget valg om transplantasjon, respons på kjemoterapi og donortilgjengelighet. De kliniske ekspertene fremhevet at de fleste med AML er 65-70 år og ofte ikke i stand til å få en transplantasjon på grunn av komorbiditeter og skrøpelighet. De forklarte også at det er kan være mangel på donortilgjengelighet for personer med etnisk minoritetsbakgrunn. Derfor kan noen personer ikke få, eller ikke ønsker å få en stamcelletransplantasjon. De kliniske ekspertene forklarte at risikoen for tilbakefall hos personer som ikke får en transplantasjon er rundt 70 % til 80 %. De la til at dette mest sannsynlig ville skje i løpet av det første året etter å ha nådd komplett remisjon. De fremhevet at det ikke er noen effektive behandlingsalternativer etter tilbakefall i denne populasjonen, og at deres prognose og livskvalitet er dårlig. Ekspertene bemerket at selv om stamcelletransplantasjoner har potensial til å være helbredende, er de assosiert med betydelig sykdom og dødelighet. Ekspertene beskrev at stamcelletransplantasjon kan være smertefull og invasiv og får dem ofte til å føle seg for uvel til å utføre sine vanlige aktiviteter. De økonomiske konsekvensene av å få en transplantasjon, som regelmessig reise til sykehus og å måtte ta fri fra

jobben, kan ha en betydelig innvirkning på livskvaliteten for personer med AML, deres liv og pårørende. Ekspertene uttrykker at Onureg vil være til nytte for folk som ikke kan få, eller ikke ønsker å få en stamcelletransplantasjon fordi Onureg kan tas hjemme. Pasienter med AML ønsker et nytt behandlingsalternativ som kan forbedre forventet levealder og livskvalitet.

### 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: Ja. EMA godkjennelse 17. juni 2021.

### 10. Andre kommentarer

1. European Medicines Agency (hentet 06.10.2020). Tilgjengelig fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmpagenda-14-17-september-2020\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmpagenda-14-17-september-2020_en.pdf)
2. Specialist Pharmacy Services (hentet 06.10.2020). Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/azacitidine/>
3. Legemiddelhåndboken, akutt myelogen leukemi (hentet 06.10.2020). Tilgjengelig fra: <https://legehandboka.no/handboken/kliniskekapitler/blod/tilstander-og-sykdommer/leukemier/akutt-myelogen-leukemi/>
4. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer, Helsedirektoratet (oppdatert 31.januar 2019) (hentet 06.10.2020). Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/tema/kreft/maligne-blodsykdommer>
5. Wei et al. Oral Azacitidine Maintenance for Patients with Acute Myeloid Leukemia in First Remission. N Engl J Med. 2020; 383:2526-2537.
6. Wei AH, et al. Oral Azacitidine (Oral-AZA) in Patients with Acute Myeloid Leukemia (AML) in First Remission after Intensive Chemotherapy (IC): Long-Term Overall Survival (OS) Results from the Phase 3 QUAZAR AML-001-Trial. Journal of Oncology Navigation & Survivorship. Nov2022, Vol.13 Issue 11, p378-386.

### 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:

Ansatt i Bristol Myers Squibb

**Saksnummer: 011-23**

|              |                                |
|--------------|--------------------------------|
| <b>Til:</b>  | Bestillerforum for nye metoder |
| <b>Fra:</b>  | Folkehelseinstituttet          |
| <b>Dato:</b> | 09.01.2023                     |

**Oppdrag: ID2022\_131 Robotassistert kirurgi til bruk ved prostatektomi.**  
**Folkehelseinstituttet formidler innspill fra fageksperter og ber om føringer.**

#### **Hva saken omhandler i korte trekk**

Folkehelseinstituttet (FHI) ønsker å informere Bestillerforum for nye metoder om innspill fra fageksperter, og ønsker i forlengelsen av dette svar på et spørsmål angående metodevurderingen om robotassistert kirurgi ved prostatektomi (ID2022\_131).

#### **Bakgrunn for saken**

FHI fikk 26.09.2022 (sak 168-22) i oppdrag å utarbeide tre fullstendige metodevurderinger om robotassistert kirurgi ved henholdsvis prostatektomi (ID2022\_131), hysterektomi (ID2022\_132) og proktektomi (ID2022\_133). De regionale helseforetakene (RHF-ene) har rekruttert fageksperter til oppdragene – se vedlegg. FHI har gjennomført innledende møter med fageksperter fra de respektive fagområdene.

#### **Innspill fra fageksperter og spørsmål fra FHI**

Fagekspertene for prostatektomi er kritiske til at det skal lages en metodevurdering om robotassistert prostatektomi. Prostatektomi later til å være blant de best studerte indikasjonene for robotkirurgi. Fagekspertene påpeker at prostatektomi utelukkende gjøres robotassistert i Norge, og at det har vært slik lenge. Fagekspertene mener det er lite relevant å sammenligne robotassistert kirurgi med kirurgi som ikke lenger gjøres i Norge (åpen og laparoskopisk prostatektomi). Fagekspertene mener at en metodevurdering om robotassistert prostatektomi ikke vil være relevant for behandlingsvalg, og følgelig vil arbeidet med å lage en slik metodevurdering være bortkastet.

Fagekspertene for proktektomi og hysterektomi er mer positive til at det utarbeides metodevurderinger for disse inngrepene.

Spørsmål fra FHI: FHI arbeider på oppdrag fra Bestillerforum for nye metoder. FHI informerer herved om at oppnevnte fageksperter er negative til at det gjennomføres en metodevurdering for robotassistert prostatektomi og ber om føringer fra Bestillerforum.

**Vedlegg:** oversikt over rekrutterte fageksperter fra RHF-ene

| <b>Fageksperter robotkirurgi</b> |                                                                                                          |
|----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Prostatektomi<br>ID2022_131      | Fire fageksperter totalt; en fra Helse Sør-Øst RHF, to fra Helse Nord RHF og en fra Helse Vest RHF.      |
| Hysterektomi<br>ID2022_132       | Fem fageksperter totalt; en fra Helse Sør-Øst RHF, to fra Helse Midt-Norge RHF og to fra Helse Vest RHF. |
| Protektomi<br>ID2022_133         | Tre fageksperter totalt; en fra Helse Sør-Øst RHF og to fra Helse Vest RHF.                              |

Saksnummer: 012-23

## Notat til Bestillerforum for nye metoder

|              |                                                         |
|--------------|---------------------------------------------------------|
| <b>Til:</b>  | Bestillerforum for nye metoder                          |
| <b>Fra:</b>  | Statens legemiddelverk og sekretariatet for Nye metoder |
| <b>Dato:</b> | 10.01.2023                                              |

### Oppdatert metodevarsel - ID2020\_028 Somapacitan (Sogroya) til hormonsubstitusjonsbehandling ved veksthormonmangel hos voksne (AGHD), barn og ungdom – Aldersutvidelse og endring av oppdrag

#### Hva saken omhandler i korte trekk

Statens legemiddelverk foreslår at oppdraget oppdateres til å gjelde hele pasientpopulasjonen det nå er søkt markedstillatelse (MT) for, samt endring av metodevurderingsløp.

#### Bakgrunn for saken

Til mai-møtet i Bestillerforum 2020 varslet Statens legemiddelverk om følgende virkestoff og indikasjon:

*ID2020\_028 Somapacitan (Sogroya) til hormonsubstitusjonsbehandling ved veksthormonmangel hos voksne (AGHD).*

Bestillerforum for nye metoder ga 25.05.2020 følgende oppdrag:

*En forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt og sikkerhet (A) gjennomføres ved Statens legemiddelverkverk for somapacitan til hormonsubstitusjons-behandling ved veksthormonmangel hos voksne (AGHD). Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.*

Statens legemiddelverk har nå oppdatert metodevarslet for somapacitan til også å inkludere søkt indikasjon for barn og ungdom.

Statens legemiddelverk har ikke mottatt dokumentasjon fra firma for bestillingen til voksne. Legemiddelverket og Sykehusinnkjøp foreslår at oppdraget oppdateres til å gjelde hele pasientpopulasjonen det nå er søkt MT for, samt at oppdraget endres fra løp A til løp D

## NYE METODER

tilsvarende det som er valgt for andre langtidsvirkende veksthormon (somatrogon og lonapegsomatropin).

Staten legemiddelverk foreslår derfor å endre oppdragstekst til

*En forenklet metodevurdering med en oppsummering av effekt og sikkerhet (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverkverk for somapacitan til hormonsubstitusjonsbehandling ved veksthormonmangel. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.*

Vedlegg: Oppdatert metodevarsel.

## Metodevarsel for legemiddel

### 1. Status og oppsummering

## Somapacitan (Sogroya) til hormonsubstitusjonsbehandling ved veksthormonmangel hos voksne (AGHD), barn og ungdom

#### 1.1 Oppsummering\*

Metoden omfatter en aldersutvidelse/indikasjonsutvidelse. Metoden har ikke MT i Norge, EU eller i USA (1). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for sjelden sykdom) (2).

#### 1.2 Kort om metoden

ATC-kode: H01AC07

Virkestoffnavn:  
somapacitan

Handelsnavn: Sogroya (2)

Legemiddelform:  
injeksjonsvæske

MT-søker/innehaver: Novo  
Nordisk (1)

#### 1.3 Metodetype

- ☒ Legemiddel  
☐ Annet:

#### 1.4 Tag (merknad)

- ☐ Vaksine  
☐ Avansert terapi (gen-/celleterapi)  
☐ Medisinsk stråling  
☐ Krever diagnostisk metode eller medisinsk utstyr  
☐ Annet:

#### 1.5 Finansieringsansvar

- ☒ Specialisthelsetjenesten  
☐ Folketrygd: blåresept  
☐ Kommune  
☐ Annet:

#### 1.6 Fagområde

Endokrinologi

#### 1.7 Bestillingsanbefaling

##### Metodevurderinger

- ☐ Fullstendig metodevurdering  
☐ Hurtig metodevurdering (CUA)  
☒ Forenklet vurdering  
☐ Avvente bestilling  
☐ Ingen metodevurdering  
☐ Kan være egnet for FINOSE

**Kommentar:**

#### 1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

- ☒ Klinisk effekt relativ til komparator  
☒ Sikkerhet relativ til komparator  
☒ Kostnader / Ressursbruk  
☐ Kostnadseffektivitet  
☐ Juridiske konsekvenser  
☐ Etske vurderinger  
☐ Organisatoriske konsekvenser  
☐ Annet

**Kommentar:**

Statens legemiddelverk er ansvarlig for å utarbeide metodevarsler. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Et metodevarsel er ingen vurdering av metoden. Alle metodevarsler publiseres av Folkehelseinstituttet i MedNytt, som er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. Metodevarsler som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres i tillegg på [nyemetoder.no](https://nyemetoder.no). For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Legemiddelverkets nettsider](https://legemiddelverkets.nettsider).

\*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se [Legemiddelsøk.no](https://legemiddelsøk.no).

## 2. Beskrivelse av metoden

### Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Veksthormonmangel (GHD) er en sykdom som skyldes at pasienter produserer mindre veksthormon enn normalt. Veksthormon dannes i hypofysen og har stor betydning for normal utvikling og lengdevekst hos barn og ungdom. Hos voksne kan veksthormonmangel påvirke en rekke andre funksjoner som stoffskiftet, hjerte, muskler, sinnsstemning med mer (3). Både hos voksne og barn fører mangel på veksthormon til nedsatt muskelmasse og økt mengde kroppsfett. Ubehandlet har veksthormonmangel hos voksne (adult growth hormone deficiency; AGHD) blitt knyttet til økt sykkelighet og tidlig død (3).

Sykdommen utvikles vanligvis i forbindelse med en betennelse eller forekomst av svulster nær hypofysen, mens andre bidragsfaktorer er strukturelle endringer forårsaket av strålebehandling eller hodeskade. Sykdommen diagnostiseres ved hjelp av blodprøver hvor mengden veksthormon måles etter ulike stimuleringstester (3, 4).

Somapacitan ble tilkjent orphan designation i 2018 for behandling av veksthormonmangel. I EU er det anslått at 4,7 av 10 000 personer har veksthormonmangel (5). AGHD alene har blitt estimert å påvirke 1 av 100 000 personer årlig, hvor insidensen øker til rundt 2 per 100 000 når veksthormonmangel fra barnealder inkluderes (1). Det er usikkert hvor mange norske pasienter som vil være aktuelle for metoden.

### Dagens behandling

Veksthormonmangel behandles med daglige injeksjoner av veksthormon. For å etterligne kroppens naturlige utskillelse av veksthormon, som i stor grad skjer i løpet av natten, er det best å foreta injeksjonen om kvelden (3). Behandlingen av pasienter med GHD kan i prinsippet vare livet ut, men dette vurderes individuelt avhengig av responsen.

### Virkningsmekanisme

Somapacitan er et langtidsvirkende derivat av humant veksthormon (somatropin) som administreres subkutan en gang per uke. For å muliggjøre en ukentlig dosering har somapacitan en liten albuminbindende enhet festet til veksthormonet. Dette gir en lettere og reversibel binding til sirkulerende albumin, noe som reduserer utskillelsen og forlenger halveringstiden. Den samme teknikken har tidligere blitt brukt til å forlenge halveringstider for insulin og GLP-1-analoger (2, 6).

### Tidligere godkjent indikasjon

Somapacitan til hormonsubstitusjonsbehandling ved veksthormonmangel hos voksne (AGHD)

### Mulig indikasjon

Somapacitan til hormonsubstitusjonsbehandling ved veksthormonmangel hos pre-pubertale barn (1).

### Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

- ☐ Metoden **vil medføre** bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis)
- ☐ Metoden **vil ikke medføre** bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis)
- ☐ Det er på nåværende tidspunkt **uavklart** om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode
- ☒ Det er **ikke vurdert** om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode

Kommentar fra FHI:

### 3. Dokumentasjonsgrunnlag

#### 3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

| Populasjon<br>(n = antall deltakere)                                                                                     | Intervensjon                                             | Kontrollgruppe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Hovedutfallsmål                                                                            | Studienummer,<br>fase                                 | Tidsperspektiv<br>resultater                                                                                           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Voksne (23-79 år),<br>veksthormonnaive<br>pasienter diagnostisert<br>med<br>veksthormonmangel<br>(AGHD)<br><br>(n=301)   | Somapacitan<br>injeksjon ukentlig i<br>34 uker + 52 uker | Hovedperiode (34<br>uker):<br>Somatropin<br>injeksjon daglig i 34<br>uker<br><br>eller<br><br>Placebo injeksjon<br>ukentlig i 34 uker<br><br><u>Forlengelsesperiode<br/>(52 uker):</u><br>Placebo →<br>somapacitan<br><br>Somatropin →<br>rerandomisering 1:1<br>til somatropin<br>injeksjon daglig eller<br>somapacitan<br>injeksjon ukentlig | Endring i trunkal<br>fettprosent fra baseline<br>til 34 uker                               | <a href="#">NCT02229851</a><br>Fase III<br><br>REAL 1 | Studie avsluttet<br>7.mai 2018.<br><br><a href="#">Resultater<br/>foreligger.</a>                                      |
| Pre-pubertale barn fra 2<br>opp til 11 år,<br>behandlingsnaive,<br>diagnostisert med<br>veksthormonmangel<br><br>(n=200) | Somapacitan<br>injeksjon ukentlig i<br>52 uker           | Somatropin<br>injeksjon daglig i 52<br>uker                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Hastighet på vekst i<br>løpet av 52 uker, dvs<br>høyde ved 52 uker –<br>høyde ved baseline | <a href="#">NCT03811535</a><br>Fase III<br><br>REAL 4 | Aktiv, forventes<br>avsluttet september<br>2025.<br><br>Foreløpige<br>resultater: <a href="#">Miller B.,<br/>et al</a> |

#### 3.2 Metodevurderinger og –varsel, nasjonalt og internasjonalt

|                        |                                                                                                                                                               |
|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Metodevurdering</b> | - Samme metode er bestilt til vurdering for andre indikasjoner: se NyeMetoder <a href="#">ID2020_028</a> (hormonbehandling ved veksthormonmangel hos voksne). |
| <b>Metodevarsel</b>    | - Det foreligger minst ett relevant metodevarsel (7).                                                                                                         |

## 4. Referanser

1. Specialist Pharmacy Service. Somapacitan [Available from: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/somapacitan/>].
2. European Medicine Agency. Sogroya - EPAR 2018 [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/sogroya>].
3. Felleskatalogen. Veksthormonmangel 2015 [Available from: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/sykdom/mangel-veksthormon>].
4. Melmed S. Pathogenesis and Diagnosis of Growth Hormone Deficiency in Adults. New England Journal of Medicine. 2019;380(26):2551-62.
5. European Medicine Agency. Somapacitan: EU/3/18/2068: Orphan designation for the treatment of growth hormone deficiency 2018 [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3182068>].
6. Johannsson G, Gordon MB, Højby Rasmussen M, Håkonsson IH, Karges W, Sværke C, et al. Once-weekly Somapacitan is Effective and Well Tolerated in Adults with GH Deficiency: A Randomized Phase 3 Trial. J Clin Endocrinol Metab. 2020;105(4):e1358-76.
7. Statens Legemiddelverk. Somapacitan til hormonsubstitusjonsbehandling ved veksthormonmangel hos voksne (AGHD) 2020 [Available from: <https://www.mednytt.no/metodevarsler/2020/somapacitan-til-hormonsubstitusjonsbehandling-ved-veksthormonmangel-hos-voksne-aghd/>].

## 5. Versjonslogg

| 5.1 Dato                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 5.2 Endringer gjort i dokument                                                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 27.03.2020                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Laget metodevarsel LM 027 2020*                                                                                                                     |
| 06.01.2023                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Metodevarsel oppdatert til å varsle indikasjon for barn og ungdom i tillegg til indikasjon for voksne. Dette metodevarselet erstatter nå LM027 2020 |
| DD.MM.ÅÅÅÅ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Endret status for metoden                                                                                                                           |
| *Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se <a href="https://www.legemiddelsøk.no">Legemiddelsøk.no</a> . Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler. |                                                                                                                                                     |

Saksnummer: 013-23

## Notat til Bestillerforum

|              |                        |
|--------------|------------------------|
| <b>Til:</b>  | Bestillerforum         |
| <b>Fra:</b>  | Statens legemiddelverk |
| <b>Dato:</b> | 04.01.23               |

### Bakgrunn for saken

Dette notatet handler om to bestillinger, ID2022\_102 og ID2022\_066. Disse drøftes separat under hhv. pkt 1 og pkt 2. For begge bestillingene ønskes det at Bestillerforum tar stilling til endringene som foreslås under.

Brukinsa har nylig fått markedsføringstillatelse for KLL: BRUKINSA som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL).

I «Åpen anbudskonkurranse LIS 2207 Onkologi om levering av legemidler til behandling av kreftsykdommer for 2022» er det oppgitt at:

Acalabrutinib, ibrutinib og zanubrutinib vil bli sammenlignet med hverandre som monoterapibehandling i 1.linje kronisk lymfatisk leukemi

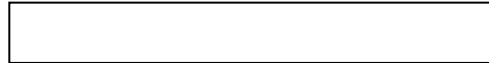
Acalabrutinib + anti CD20 antistoff, ibrutinib + anti CD20 antistoff og zanubrutinib + anti CD20 antistoff vil bli sammenlignet med hverandre som kombinasjonsbehandling i 1.linje kronisk lymfatisk leukemi

- ID2022\_102:** *En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for zanubrutinib (Brukina) som monoterapi hos pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL). Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.*

Dette notatet foreslår endring av deler av bestillingen for ID2022\_102, slik at den blir harmonisert med vurderinger i LIS spesialistgruppe onkologi, samt bestilte metodevurderinger av sammenlignbare legemidler.

På bakgrunn av dette foreslås det:

- Overnevnte bestilling ID2022\_102 beholdes uendret.
- Det opprettes en ny bestilling av en forenklet metodevurdering (løp a) for zanubrutinib (Brukina) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) med 17p-delesjon/TP53-mutasjon og/eller 11q-delesjon. Prisnotat utarbeidet av Sykehusinnkjøp.



- 2) **ID2022\_066:** *En forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt og sikkerhet (løp A) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for zanubrutinib (Brukinsa) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som har fått minst én tidligere behandling (R/R KLL). Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.*

I samråd med Sykehusinnkjøp og vurderinger i LIS spesialistgruppe onkologi, vurderes det at et prisnotat vil kunne være et tilstrekkelig beslutningsgrunnlag for denne bestillingen. På bakgrunn av dette foreslås det at denne bestillingen, ID2022\_066, endres til:

- For zanubrutinib (Brukinsa) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som har fått minst én tidligere behandling (R/R KLL) bestiller Bestillerforum for nye metoder at et prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS. Tidligere bestilling av metodevurdering hos Statens legemiddelverk avbestilles.

### Anbefaling til Bestillerforum

Legemiddelverket ber Bestillerforum vurdere de foreslåtte endringene/bestillingene angitt i kulepunktene over.

### Saksnummer: 014-23

|              |                                |
|--------------|--------------------------------|
| <b>Til:</b>  | Bestillerforum for nye metoder |
| <b>Fra:</b>  | Sekretariatet for nye metoder  |
| <b>Dato:</b> | 12.01.2023                     |

**Oppdrag: ID2019\_111 Fenfluramin (Fintepla) til behandling av epileptiske anfall assosiert med Dravets syndrom (DS) hos pasienter fra og med 2 år. Innspill fra pasientorganisasjon.**

#### Hva saken omhandler i korte trekk

Det har kommet et innspill fra *Epilepsiforbundet Dravet syndrom* til ID2019\_111 Fenfluramin (Fintepla) til behandling av epileptiske anfall assosiert med Dravets syndrom (DS) hos pasienter fra og med 2 år. Innspillet er publisert på metodesiden.

#### Beslutning i Bestillerforum RHF (16.12.2019)

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nyttevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for fenfluramin til behandling av epileptiske anfall assosiert med Dravets syndrom (DS) hos pasienter fra og med 2 år.

**Status for saken:** Fullstendig dokumentasjon fra firma er mottatt i januar 2023, men arbeidet med metodevurderingen har ikke startet.

#### Forslag til beslutning

Bestillerforum for nye metoder tar saken til orientering.

#### Vedlegg:

- Innspill fra Epilepsiforbundet til ID2019\_111.

## Nye metoder: Innspill til metoder (forslag/metodevarsler/oppdrag)

Alle har anledning til å komme med tilleggsopplysninger til en metode som er foreslått for nasjonal metodevurdering. Det er ønskelig at innspill kommer inn så tidlig som mulig i prosessen, fortrinnsvis før behandling i Bestillerforum RHF.

Bruk dette skjemaet for å gi innspill til forslag, metodevarsler og oppdrag. På [nyemetoder.no](http://nyemetoder.no) vil nye forslag/metodevarsler ha statusen «Forslag mottatt/åpent for innspill» før behandling i Bestillerforum RHF. Utfylt skjema sendes [nyemetoder@helse-sorost.no](mailto:nyemetoder@helse-sorost.no).

**NB: Punkt 1-3 og 11 fylles ut av alle.** Punkt 4-9 fylles ut avhengig av rolle og kjennskap til metoden.

**Jeg er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet på [nyemetoder.no](http://nyemetoder.no) (kryss av):**



Har du informasjon du mener ikke kan offentliggjøres, ta kontakt med sekretariatet før innsending.

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



|                                             |                                                                                                   |
|---------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>1.Hvilken metode gjelder innspillet?</b> |                                                                                                   |
| Metodens ID nummer*:                        | ID2019_111                                                                                        |
| Metodens tittel:                            | Behandling av epileptiske anfall assosiert med Dravets syndrom (DS) hos pasienter fra og med 2 år |

\*ID-nummer finner du på metodesiden på [nyemetoder.no](http://nyemetoder.no) og har formen ID2020\_XXX

|                                                |                                  |
|------------------------------------------------|----------------------------------|
| <b>2. Opplysninger om den som gir innspill</b> |                                  |
| Navn                                           | Susanne Løyland, leder           |
| Eventuell organisasjon/arbeidsplass            | Epilepsiforbundet Dravet syndrom |
| Kontaktinformasjon (e-post / telefon)          | dravet@epilepsi.no / 91750753    |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <p>Epilepsiforbundet Dravet syndrom ser nødvendigheten av å få tilgang på Fenfluramin/Fintepla raskest mulig. Vi kjenner til at legemiddelet har vist svært gode resultater hos pasienter med Dravet syndrom også over lengre tid.</p> <p>Dravet syndrom er et alvorlig epilepsisyndrom med mange følgevansker. Mange med Dravet syndrom har forsøkt det som er av tilgjengelige legemidler, samt diett og VNS-operasjon, uten å oppnå god nok anfallskontroll. Dette resulterer i dårligere livskvalitet og en vanskelig hverdag både for den med Dravet syndrom og familien rundt. De aller færreste, om noen i det hele tatt, med Dravet syndrom oppnår fullstendig anfallsfrihet. For de fleste er målet å få så god anfallskontroll som mulig, uten for mange alvorlige bivirkninger. Det er derfor viktig å ha gode alternativer. Det har gitt mange familier håp å vite at det er flere alternativer på vei.</p> |

Noe av det som kjennetegner Dravet syndrom er medikamentresistens. Dette innebærer at mange familier er fortvilet da de allerede har forsøkt det som er av tilgjengelige medikamenter, ofte flere runder, uten å oppnå ønsket resultat som er en god hverdag.

Personen med Dravet syndrom sin anfallssituasjon påvirker både den selv og familiens hverdagen i svært høy grad. Man må tilrettelegge og alltid legge planer for i tilfelle anfall, og planer kan endres eller avlyses på kort tid.

Mange anfall påvirker utviklingen til personer med Dravet syndrom. Nattlige anfall, i kombinasjon med dårlig søvn, påvirker utviklingen til personer med Dravet syndrom. Mange anfall stopper opp/forsinker utviklingen, og hjernen/kroppen får ikke den ro den trenger på natten. Utviklingen hos personer med Dravet syndrom går saktere enn normalt, men alle anfall og skader reduserer tempoet ytterligere, og i noen tilfeller kan anfallssituasjonen medføre at man mister ervervete ferdigheter. Anfallssituasjonen gjør at de ikke har mulighet til å oppnå sitt potensial de kunne gjort ved å ha mindre anfall og være mindre sliten.

Dravet syndrom gir også økt risiko for tidlig død, de har en høyere risiko for SUDEP enn annen epilepsipopulasjon. Dette er med på at mange ikke har tid til å vente lenge på at ny behandling skal bli tilgjengelig.

Dravet syndrom medfører ofte dårligere livskvalitet både for personen selv, men også for hele familien. Foreldre blir utslitte av å ha hverdag som er stabil ustabil. Mange får ikke noen oppfølging av alle de akutte krisene man faktisk står i ved bla status epilepticus og skader ved anfall. Foreldre er i en konstant kriseberedskap pga en epilepsi som ikke er under kontroll. Dette medfører stor slitasje på foreldre, og kan i mange tilfeller føre til sykemeldinger og i noen tilfeller uføre. Det utløser behov for å være flere voksne rundt personen med Dravet syndrom, for etter hvert kan man ikke håndtere dette alene. Det er mange med Dravet syndrom som må skjermes fra de andre i familien pga anfall og atferd, og familier må i hverdagen – og ikke minst ferier – dele seg for å tilrettelegge for alle parter. Dette er ingen god løsning for familiedynamikken og påfører familier en ekstra belastning.

Søsken til personer med Dravet syndrom blir utsatt for det samme og der igjen er det ingen system for oppfølging. De må finne seg i å bli tilsidesatt og at planer må endres på kort varsel pga anfall, og dette gjør noe med søsken når det pågår over tid.

Fenfluramin/Fintepla har gode forskningsresultater å vise til og over en lengre periode. Dersom personer med Dravet syndrom kan bli tilbudt Fenfluramin/Fintepla er det nok et behandlingstilbud som kan tilbys de som har prøvd alt som er tilgjengelig pr i dag uten effekt på anfall. De gode resultatene Fenfluramin/Fintepla kan vise til vil medføre en stor forskjell for denne pasientgruppen og deres familier. Dersom personen med Dravet syndrom kan prøve en medisin som kan redusere antall anfall vil dette ha stor betydning for denne personens utvikling og dermed mulighet til å klare seg mer selv og uten så mye hjelp i fremtiden. Med mindre anfall vil personen bli mer opplagte og få større mulighet til å delta i samfunnet. Pr i dag er det mange som ikke er i form til å delta på noe på ettermiddag pga formen er så redusert og de har behov for hvile og ro.

Blir det færre anfall vil dette ha stor betydning for familier, foreldre og søsken. Man kan kanskje klare å gjennomføre planer uten så mange avlysninger/endringer, foreldre kan slappe litt mer av og dermed stå mer i ordinært arbeidsforhold. Søsken vil også få det bedre, de slipper å bekymre seg for både søsken og foreldre.

Langtidsstudier av Fenfluramin viser gode resultater også etter langtidsbruk i motsetning til de fleste av de medisinene som er tilgjengelige pr idag. Studier viser også til gode resultater i forhold til vurdering av økt livskvalitet. Bivirkningene er også færre og mindre alvorlige sammenlignet med veldig mange av de allerede godkjente medisinene. Vi er klar over at heller ikke denne medisinen vil fungere godt for absolutt alle, men resultater fra flere studier viser at den vil gi god effekt for mange. Basert på at den har vært brukt til noen pasienter med Dravet syndrom i ca 30 år allerede i Belgia, med gode resultater, ønsker vi nå å skynde på prosessen

her i Norge. Mange av oss har ikke tid til å vente lenger, da alt annet er forsøkt. Hver dag som går er en dag av våre barns liv. Dager vi aldri får tilbake.  
Vi mener at Fenfluramin/Fintepla bør bli et tilgjengelig legemiddel for alle med Dravet syndrom i Norge. Vi ønsker videre at dette blir tilgjengelig så raskt som mulig, da personer med Dravet syndrom og deres familier får en betydelig redusering av deres livskvalitet i påvente av at legemiddelet skal bli tilgjengelig.

#### Nærmere informasjon om metoden 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:  
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:

#### 6. Er du kjent med behandlingsalternativer til denne metoden og hvordan disse fungerer for pasientgruppen i dag? (PICO)

Beskriv kortfattet:

**7. Har du innspill til hva som vil være viktig for pasienter som er aktuelle for behandling med metoden? (PICQ)**

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:

**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**

**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:

**Ingenting av betydning**

**Saksnummer: 015-23**

|              |                                |
|--------------|--------------------------------|
| <b>Til:</b>  | Bestillerforum for nye metoder |
| <b>Fra:</b>  | Sekretariatet for nye metoder  |
| <b>Dato:</b> | 12.01.2023                     |

### **Innspill fra pasienter og pårørende til ID2021\_112, ID2018\_044 og ID2021\_038. Informasjon til Bestillerforum.**

#### **Hva saken omhandler i korte trekk**

Det har i desember 2022 og januar 2023 kommet en del innspill fra pasienter og pårørende til tre metoder innen brystkreft. Innspillene formidler ønsker om rask innføring av metodene. Under følger en oversikt over innspillene og status for oppdragene. Bestillerforum for nye metoder informeres med dette om innspillene

#### **Nærmere om innspillene og status for sakene**

##### **Sak 1:**

**ID2021\_112 Olaparib (Lynparza) som adjuvant behandling av BRCA1/2-mutert, HER2-negativ brystkreft etter gjennomført lokalbehandling inkludert stråling**

**ID2018\_044 Olaparib til behandling i monoterapi til pasienter med kimplasme BRCA1/2-mutasjoner og HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft.**

Det har kommet syv innspill til ID2021\_112 og et innspill til ID2018\_044 med i hovedsak likelydende innhold. Innspillene handler om behovet for at metoden innføres raskt. Et av innspillene er vedlagt i anonymisert form.

##### **Status for metodene:**

**ID2021\_112:** Bestillerforum for nye metoder ga 22.11.2021 et oppdrag om en hurtig metodevurdering (løp C). Status for oppdraget er at dokumentasjon fra firma er mottatt hos Statens legemiddelverk og at arbeidet med metodevurderingen er påbegynt (dato registrert at fullstendig dokumentasjon er mottatt: 21.09.2022). Metodeside: [Olaparib \(Lynparza\) - Indikasjon VIII \(nyemetoder.no\)](#)

**ID2018\_044:** Bestillerforum for nye metoder ga 24.09.2018 et oppdrag om en hurtig metodevurdering (løp C). Status for oppdraget er at Statens legemiddelverk venter på dokumentasjon fra firma. Metodeside: [Olaparib \(Lynparza\) - Indikasjon III \(nyemetoder.no\)](#)

##### **Sak 2:**

**ID2021\_038 Abemaciclib (Verzenio) i kombinasjon med endokrin terapi for adjuvant behandling ved HR-positiv, HER2-negativ, lymfeknute-positiv tidlig brystkreft med høy risiko for tilbakefall**

Det har kommet ett innspill til metoden fra en pårørende. Innspillet handler om viktigheten av at metoden innføres raskt. Innsender viser til positive erfaringer med medisinen presentert på et internasjonalt symposium. Innspillet er vedlagt i anonymisert form.

## NYE METODER

### Status for metoden

Bestillerforum for nye metoder ga 22.03.2021 oppdrag om en hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C).

Status for oppdraget er at dokumentasjon fra firma er mottatt hos Statens legemiddelverk og at arbeidet med metodevurderingen er påbegynt (dato registrert at fullstendig dokumentasjon er mottatt: 26.04.2022). Metodeside: [Abemaciclib \(Verzenios\) - Indikasjon III \(nyemetoder.no\)](#)

### **Nærmere om behandling av innspillene**

Brukerrepresentantene i Bestillerforum og Beslutningsforum er orientert om innspillene.

Innspillene ansees ikke å inneholde informasjon om metoden som tilsier endring av oppdraget eller lignende, men handler om å formidle ønske om at metoden innføres snarest mulig. Det er haket av i skjemaene for at de kan publiseres, men på grunn av personinformasjon og helseopplysninger er de foreløpig ikke publisert på metodesidene.

Innsenderne av innspillene har fått svar om status og generelt om videre saksgang.

### **Forslag til beslutning**

Bestillerforum for nye metoder tar saken til orientering.

### **Vedlegg**

- Vedlegg 1: Innspill til ID2021\_112 (anonymisert)
- Vedlegg 2: Innspill til ID2021\_038 (anonymisert)

## Nye metoder: Innspill til metoder (forslag/metodevarsler/oppdrag)

Alle har anledning til å komme med tilleggsopplysninger til en metode som er foreslått for nasjonal metodevurdering. Det er ønskelig at innspill kommer inn så tidlig som mulig i prosessen, fortrinnsvis før behandling i Bestillerforum RHF.

Bruk dette skjemaet for å gi innspill til forslag, metodevarsler og oppdrag. På [nyemetoder.no](http://nyemetoder.no) vil nye forslag/metodevarsler ha statusen «Forslag mottatt/åpent for innspill» før behandling i Bestillerforum RHF. Utfylt skjema sendes [nyemetoder@helse-sorost.no](mailto:nyemetoder@helse-sorost.no).

**NB: Punkt 1-3 og 11 fylles ut av alle.** Punkt 4-9 fylles ut avhengig av rolle og kjennskap til metoden.

**Jeg er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet på [nyemetoder.no](http://nyemetoder.no) (kryss av):** ☒

Har du informasjon du mener ikke kan offentliggjøres, ta kontakt med sekretariatet [før innsending](#).

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

|                                             |                                       |
|---------------------------------------------|---------------------------------------|
| <b>1.Hvilken metode gjelder innspillet?</b> |                                       |
| Metodens ID nummer*:                        | ID2021_112                            |
| Metodens tittel:                            | Olaparib (Lynparza) - Indikasjon VIII |

\*ID-nummer finner du på metodesiden på [nyemetoder.no](http://nyemetoder.no) og har formen ID2020\_XXX

|                                                |  |
|------------------------------------------------|--|
| <b>2. Opplysninger om den som gir innspill</b> |  |
| Navn                                           |  |
| Eventuell organisasjon/arbeidsplass            |  |
| Kontaktinformasjon (e-post / telefon)          |  |

|                                                                                                                                                                                                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)</b>                                                                                                                                                   |
| Jeg ber innstendig om at Olaparib (Lynparza) til behandling av brystkreft hos pasienter med mutasjon i BRCA 1/2, som er tidligere behandlet med kjemoterapi, blir godkjent SÅ FORT SOM MULIG i det offentlige. |

## Nærmere informasjon om metoden 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 å 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:  
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:

### 6. Er du kjent med behandlingsalternativer til denne metoden og hvordan disse fungerer for pasientgruppen i dag? (PICO)

Beskriv kortfattet:

### 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:

### 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

Fra Onkologen min:

«Mamma MDT møte ved Haukeland Sykehus; Da hun er BRCA positiv, var det snakk om muligheten for Olaparib adjuvant. Kollegiet vil ønske å tilby henne dette, men at man ikke har det tilgjengelig per tiden da det er oppe i Beslutningsforum, og derfor ikke mulig å søke om fritak».

Uten denne medisinen frykter jeg tilbakefall, da jeg har BRCA1 mutasjon.

Jeg vil ikke vente til dette blir tilgjengelig i det offentlige, og har heller ikke midler til å betale NOK443000 for denne behandlingen selv.

Viser ellers til denne [linken](#) til Dagens Medisin.

Jeg ber innstendig om at Olaparib (Lynparza) til behandling av brystkreft hos pasienter med mutasjon i BRCA 1/2, som er tidligere behandlet med kjemoterapi, blir godkjent SÅ FORT SOM MULIG i det offentlige.

### 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:

Ingen

## Nye metoder: Innspill til metoder (forslag/metodevarsler/oppdrag)

Alle har anledning til å komme med tilleggsopplysninger til en metode som er foreslått for nasjonal metodevurdering. Det er ønskelig at innspill kommer inn så tidlig som mulig i prosessen, fortrinnsvis før behandling i Bestillerforum RHF.

Bruk dette skjemaet for å gi innspill til forslag, metodevarsler og oppdrag. På [nyemetoder.no](http://nyemetoder.no) vil nye forslag/metodevarsler ha statusen «Forslag mottatt/åpent for innspill» før behandling i Bestillerforum RHF. Utfylt skjema sendes [nyemetoder@helse-sorost.no](mailto:nyemetoder@helse-sorost.no).

**NB: Punkt 1-3 og 11 fylles ut av alle.** Punkt 4-9 fylles ut avhengig av rolle og kjennskap til metoden.

**Jeg er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet på [nyemetoder.no](http://nyemetoder.no) (kryss av):** ☒

Har du informasjon du mener ikke kan offentliggjøres, ta kontakt med sekretariatet [før innsending](#).

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

### 1.Hvilken metode gjelder innspillet?

|                      |                                        |
|----------------------|----------------------------------------|
| Metodens ID nummer*: | 2021-038                               |
| Metodens tittel:     | Abemaciclib (Verzenios) indikasjon III |

\*ID-nummer finner du på metodesiden på [nyemetoder.no](http://nyemetoder.no) og har formen ID2020\_XXX

### 2. Opplysninger om den som gir innspill

|                                       |  |
|---------------------------------------|--|
| Navn                                  |  |
| Eventuell organisasjon/arbeidsplass   |  |
| Kontaktinformasjon (e-post / telefon) |  |

### 3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)

Metoden er viktig medisin for høyrisiko brystkreftpasienter for å forebygge tilbakefall. Norge ligger i dag langt bak flere land i Europa når det gjelder å nytte metoden. Har i denne forbindelse snakka med en farmasøyt som er leder for et legemiddelfirma. Vedkommende mener at man i Norge er veldig seine med å ta i bruk ny medisin. I høst ble denne medisinen og erfaringer med bruken av den, presentert på San Antonio Breast cancer symposium (SABCS) for nye medisiner. Leger fra mange land, deriblant Norge, var til stede. Jeg las kommentarer fra et par av legene etter at de var tilbake i Norge. Den ene legen kom inn på denne medisinen og var etter mitt syn meget positiv til erfaringene som ble presentert. I dagens Norge, som skulle vere året for «vanlige folk sin tur», opplever denne kategorien brystkreftpasientene et land delt i to - et A og et B-lag. Ettersom medisinen er svært dyr og staten ikke vil ta den i bruk, er det bare folk med mye penger som selv kan sørge for å få behandling med denne medisinen. Håper at alle kan få den ganske snart. Norge har råd til det!!!! Ikke vent!

|  |
|--|
|  |
|--|

**Nærmere informasjon om metoden 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 å 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:  
 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:

**6. Er du kjent med behandlingsalternativer til denne metoden og hvordan disse fungerer for pasientgruppen i dag? (PICO)**

Beskriv kortfattet:

**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:

**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**

**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:

Jeg er far til en brystkreftpasient i denne kategorien. Min kone og jeg er pensjonister etter å ha vært lærere i grunnskolen i meir enn 40 år. Vi har ikke den store pensjonen, men greier oss bra og har lagt til side litt penger. Vi kan ikke se på at vår datter ikke kan få den medisinen hun har bruk for. Vi har derfor i tillegg til å bruke sparepengene våre, sett oss nødt til å ta opp lån for å kunne finansiere hennes behandling med denne medisinen.

**Saksnummer: 016-23**

|              |                                                         |
|--------------|---------------------------------------------------------|
| <b>Til:</b>  | Bestillerforum for nye metoder                          |
| <b>Fra:</b>  | Sekretariatet for Nye metoder og Statens legemiddelverk |
| <b>Dato:</b> | 12.01.2023                                              |

**Presisering av navn på metoder og oppdrag fra Bestillerforum: ID2021\_116 og ID2021\_108. Notat fra Statens legemiddelverk og Sekretariatet for Nye metoder.**

**Hva saken omhandler i korte trekk**

Det kan gjennom MT-prosessen bli endringer i den indikasjon som firma først søkte om markedsføringstillatelse (MT) på og den indikasjon som blir godkjent. Det er behov for å presisere navn på metoder/oppdrag slik at det er tydelig hva som er til vurdering. Orienterer Bestillerforum for nye metoder her om at følgende presisering(er) er foretatt:

Følgende bestilling/-er har fått oppdatert indikasjonsordlyd ved MT-godkjennelse:

**ID2021\_116 Sekukinumab (Cosentyx) til behandling av aktiv entesittrelatert artritt og aktiv juvenil psoriasisartritt hos pasienter fra 6 år med sykdom som har respondert utilstrekkelig på, eller som ikke tolererer, konvensjonell behandling**

Beslutning i Bestillerforum for nye metoder 25.10.2021:

En forenklet metodevurdering med en oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for sekukinumab (Cosentyx) til behandling av barneleddgikt hos barn over 2 år. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Dette ble den 22.12.2022 endret til:

En forenklet metodevurdering med en oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for sekukinumab (Cosentyx) til behandling av aktiv entesittrelatert artritt og aktiv juvenil psoriasisartritt hos pasienter fra 6 år med sykdom som har respondert utilstrekkelig på, eller som ikke tolererer, konvensjonell behandling. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

**ID2021\_108 Sotorasib (Lumykras) i monoterapi for behandling av voksne med avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med KRAS G12C-mutasjon og progresjon etter minst én tidligere linje med systemisk behandling.**

Beslutning i Bestillerforum for nye metoder (27.09.2021)

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for sotorasib til behandling av lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft med KRAS G12C-mutasjon. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

## NYE METODER

Dette ble 04.01.20223 endret / presisert til:

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for sotorasib (Lumykras) som monoterapi for behandling av voksne med avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med KRAS G12C-mutasjon og progresjon etter minst én tidligere linje med systemisk behandling.<sup>1</sup>

---

<sup>1</sup> Statens legemiddelverk har levert en notat til oppdraget med henvisning til sak 126-22 i Bestillerforum for nye metoder. Notatet ble publisert 16.12.2022.

**Saksnummer: 017-23**

|              |                                |
|--------------|--------------------------------|
| <b>Til:</b>  | Bestillerforum for nye metoder |
| <b>Fra:</b>  | Sekretariatet for nye metoder  |
| <b>Dato:</b> | 11.01.2023                     |

**Publisering av dokumenter i Nye metoder. Åpenhet og beskyttelse av taushetsbelagt informasjon – status og tiltak.**

**Hva saken omhandler i korte trekk**

Nye metoder ønsker å legge til rette for at sentrale dokumenter kan publiseres fortløpende på nettsiden nyemetoder.no slik at alle har anledning til å følge med på metoder og beslutninger i systemet.

Alle aktører har et ansvar for å forhindre at taushetsbelagte opplysninger blir utlevert ved innsynskrav eller publisering. I dag er praksis at den aktøren som utarbeider et dokument har ansvar for å lage en offentlig versjon til publisering på nyemetoder.no.

Denne saken er et informasjons- og bevisstgjøringstiltak fra sekretariatet. Vi informerer om hvilke tiltak som er gjort, ber om hjelp til ekstra oppmerksomhet på noen dokumenter og gir aktørene anledning til å drøfte eksisterende praksis for ytterligere å redusere risikoen for at taushetsbelagt informasjon publiseres i fremtiden.

**Bakgrunn**

Nye metoder tilgjengeliggjør flere typer dokumenter som kommer inn og utarbeides i forbindelse med saksbehandlingen gjennom publisering på nyemetoder.no. Formålet er å sikre åpenhet og transparens i systemet. Det gjelder for eksempel sakspapirer, innkallinger og protokoller fra møter, og innspill, forslag og beslutningsgrunnlag som metodevurderinger og prisnotater.

Aktørene formidler mange ulike dokumenter (metodevurderinger, kartlegginger, prisnotater, notater etc.) i offentlige versjoner som sekretariatet publiserer. Sekretariatet får også mange typer innspill og forslag til Nye metoder fra ulike avsendere som alle aktørene tar del i på ulike trinn i prosessen. Antallet saker har økt gjennom årene i Nye metoder og det har også mengden dokumenter som skal publiseres.

Flere lover og regler setter rammer og føringer for Nye metoder på området. Sentrale lover er offentleglova, offentlegforskrifta og forvaltningsloven, og da særlig forvaltningslovens bestemmelse om taushetsplikt i § 13 første ledd nr. 1 og 2. Fvl. § 13 første ledd nr. 1 pålegger enhver som utfører arbeid for et forvaltningsorgan å hindre at andre får tilgang til «noens personlige forhold», mens nr. 2 omhandler forretningshemmeligheter. I vår sammenheng vil det siste gjerne dreie seg om enhetspriser. Eksempler på taushetsbelagt informasjon som skal unntas offentligheten er derfor LIS-priser i prisnotatene fra Sykehusinnkjøp HF og sensitive personopplysninger, som for eksempel helseopplysninger, som kan komme inn gjennom ulike typer innspill og forslag.

Under gis en oversikt over gjennomførte og aktuelle tiltak som kan bidra til å styrke fokus på god behandling av personopplysninger og hindre at uvedkommende får tilgang til taushetsbelagt informasjon.

### Tiltak og oppfordringer:

- **Beslutningsnotatene til Beslutningsforum for nye metoder er allerede endret**  
I desembermøtet i Beslutningsforum for nye metoder, sak 179-2022<sup>1</sup>, ble det besluttet å endre hvordan beslutningsnotatene med innstillingene fra de regionale fagdirektørene skrives. Beslutningsnotatene inneholder informasjon som hentes fra blant annet prisnotatene. Fremover skal all taushetsbelagt informasjon samles på ett sted i beslutningsnotatene. Dette vil gjøre det enklere å utarbeide offentlige, publiserbare versjoner av saksdokumentene hvor beslutningsnotatene inngår.
- **Informasjon og bevisstgjøring – behov for å reflektere, drøfte og formidle videre**  
Alle involverte minnes på eksisterende praksis med at offentlige versjoner av dokumenter de sender til sekretariatet skal være gjennomgått og kvalitetssikret med tanke på publisering på nyemetoder.no. Denne saken gir anledning til å reflektere over og drøfte eksisterende praksis. Hver aktør har ansvar for at dette formidles internt til relevante medarbeidere.
- **Ha ekstra oppmerksomhet på innspill og forslag fra fageksperter, privatpersoner og ulike organisasjoner**  
Vi får mange typer innspill og forslag til Nye metoder fra ulike avsendere. Ansatte i helseforetakene har for eksempel tilgang til LIS-priser og det er usikkert om de er bevisste på ikke å omtale disse i innspill de gir til Nye metoder.

Innspill fra fageksperter bør i utgangspunktet ikke inneholde personsensitive opplysninger og innspillskjemaet er merket med dette. Vi har likevel sett eksempler på at det kan forekomme identifiserbare/personsensitive opplysninger for eksempel tilknyttet behandlingspraksis om sjeldne sykdommer.

Når det gjelder innspill og forslag fra privatpersoner og organisasjoner, så har vi sett eksempler på at avsenderen deler personsensitive opplysninger, for eksempel om egen eller andres helsetilstand, i forslag og innspill. Her er det viktig å vurdere hva som eventuelt kan publiseres.

Sekretariatet ber om at alle som arbeider opp mot Bestiller- og Beslutningsforum er bevisste på forslag og innspill fra eksterne og gir sekretariatet beskjed hvis de ser noe som bør unntas offentligheten.

- **Ikke ta med konfidensiell informasjon når det ikke er nødvendig- reduser mengden**  
Sekretariat vurderer at det sjelden er behov for at forslag og innspill fra eksterne til Bestiller- og Beslutningsforum inneholder taushetsbelagte personopplysninger eller prisinformasjon. Poenget i innspillet/forslaget kan oftest formidles uten at denne typen informasjon er med. Det beste er om taushetsbelagt informasjon, i dialog med den som utarbeider innspillet eller forslaget, kan utelukkes og innholdet omskrives til den videre saksgangen. Her kan alle aktører som besvarer spørsmål om Nye metoder og innhenter innspill fra for eksempel

---

<sup>1</sup> Se nyhetssak på nyemetoder.no: <https://nyemetoder.no/nyheter/sakspapirer-tiltak-for-a-sikre-konfidensialitet>

## NYE METODER

fageksperter bidra i arbeidet med å redusere mengden taushetsbelagt informasjon som kommer inn.

- **Husk avkrysning på forslags- og innspillskjemaer**

På forslags- og innspillskjemaene som benyttes i Nye metoder må de som fyller ut huke av for at de er klar over at skjema vil bli publisert i sin helhet. Det er derfor en fordel at disse skjemaene brukes istedenfor tekst i e-post.

- **Publisering av saksdokumenter fra Bestillerforum vil først skje når alle aktører har gitt samtykke**

Sekretariatet har fra høsten 2022 innført en praksis hvor vi ikke publiserer saksdokumenter fra Bestillerforum før samtlige aktører har gitt samtykke til publisering. Se dette punktet sammen med punktet over.

Arbeidet med å sikre åpenhet og samtidig ivareta taushetsplikten er noe vi må ha fokus på hele tiden. Aktørene som arbeider opp mot Nye metoder må være bevisste og søke avklaring ved usikkerhet om konfidensielt innhold. Alle må med hjelpe hverandre i dette viktige arbeidet.

### Saksnummer: 018-23

|              |                                |
|--------------|--------------------------------|
| <b>Til:</b>  | Bestillerforum for nye metoder |
| <b>Fra:</b>  | Sekretariatet for Nye metoder  |
| <b>Dato:</b> | 13.01.2023                     |

#### Oppfølging av oppdrag fra HOD etter Evalueringen

##### Hva saken omhandler i korte trekk

Det er enighet om at det er behov for at Bestillerforum for nye metoder har et fast punkt på møtene i Bestillerforum en tid fremover for at det skal være anledning til å drøfte det som det eventuelt er behov for i felleskap.

**Saksnummer: 019-23**

**Eventuelt**