

Innkalling til møte i Bestillerforum for nye metoder

- Sted:** Digitalt møte
- Tidspunkt:** Mandag 20. november kl. 10:00- 11:30.
- Deltakere:** Helse Sør-Øst RHF v/ Leder i Bestillerforum, fagdirektør Ulrich Spreng
Helse Midt-Norge RHF v/ Fagdirektør Björn Gustafsson
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 Kjetil G. Brurberg
Folkehelseinstituttet v/ Fung. avdelingsdirektør Jan Marcus Sverre
Statens legemiddelverk v/ Enhetsleder Elisabeth Bryn
Statens legemiddelverk v/ Enhetsleder Anette Grøvan
Direktoratet for strålevern og atomsikkerhet v/ Fagdirektør Eva Friberg
Sykehusinnkjøp HF, v/ Avdelingsleder Runar Skarsvåg
Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler v/ Fagsjef Anne Marthe Ringerud
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 Ingvild Klevan
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 Ulrich Spreng.

Saksnummer	Sakstittel	Type sak
Sak 163-23	Protokoll fra møte 23. oktober 2023.	<i>Til godkjenning.</i>
Sak 164-23	Forslag: ID2023_076 Diazepam (Valtoco) til akuttbehandling av generaliserte tonisk-kloniske (GTK) anfall. Nesespray. (Ble utsatt i forrige møte, sak 150-23)	<i>Til drøfting.</i>
Sak 165-23	Anmodning: ID2023_087 Etrasimod (Velsipity) til behandling av pasienter som er 16 år og eldre med moderat til alvorlig ulcerøs kolitt som har hatt en inadekvat respons, mistet respons eller var intolerant	<i>Til drøfting.</i>

NYE METODER

	mot konvensjonell behandling eller avansert behandling.	
Sak 166-23	Anmodning: ID2023_088 Aztreonam avibaktam (Emblaveo) til behandling av følgende infeksjoner hos voksne pasienter: Komplisert intraabdominal infeksjon (cIAI), komplisert urinveisinfeksjon (cUVI), sykehuservrevet pneumoni (HAP), inkludert ventilator-assosiert pneumoni (VAP) samt infeksjoner forårsaket av aerobe gram-negative mikroorganismer hos voksne med begrensede behandlingsmuligheter.	
Sak 167-23	Anmodning: ID2023_089 Risdiplam (Evrysdi) til behandling av 5q spinal muskelatrofi (SMA) hos barn før fylte 2 måneder med en klinisk diagnose av type 1, 2 eller 3 SMA eller med 1-4 kopier av SMN2.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 168-23	Forslag: ID2023_092 Magnetisk resonans (MR)-veiledet høy-intensitet fokusert ultralyd til behandling av intrakranielle tumorer, nevrodegenerativ sykdom og smerter relatert til metastaser i bein.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 169-23	Anmodning om vurdering av ny formulering: Atezolizumab (Tecentriq) i subkutan formulering. Gjelder flere indikasjoner/metoder.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 170-23	Oppdrag: ID2022_117 Pembrolizumab (Keytruda) til til adjuvant behandling av ikke-småcellet lungekreft (NSCLC). Forslag til endring av oppdrag. Innspill fra firma.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 171-23	Metode: Mavakamten (Camzyos) til behandling av symptomatisk obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati. Finansieringsansvaret endres. Arbeid med en metodevurdering er påbegynt.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 172-23	Oppdrag: ID2023_074 og ID2023_075 Kontinuerlig glukosemåling og flash glukosemåling ved diabetes type I og II. Forslag om endring av oppdrag. Innspill fra firma.	<i>Til drøfting.</i>

NYE METODER

Sak 173-23	Oppdrag: ID2023_074 Kontinuerlig glukosemåling og flash glukosemåling ved diabetes type I. Forenklet metodevurdering fra Folkehelseinstituttet. Til utkvittering.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 174-23	Oppdrag: ID2020_046 Soliramfetol (Sunosi) hvor legemiddelfirmaene ikke har levert dokumentasjon. Notat fra Statens legemiddelverk.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 175-23	Oppdragene: Robotassistert kirurgi for prostatektomi (ID2022_131), rektumreseksjon (ID2022_133) og hysterektomi (ID2022_132). Status og behov for avklaring. Notat fra Folkehelseinstituttet.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 176-23	Status for arbeid med oppdrag hos Statens legemiddelverk. Notat fra Statens legemiddelverk.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 177-23	Presisering av navn på metoder og oppdrag fra Bestillerforum: ID2022_111. Notat fra Statens legemiddelverk og Sekretariatet for nye metoder.	<i>Til orientering</i>
Sak 178-23	Videreutvikling: Prosjektet Verktøystøtte for Nye metoder. Orientering om status - kan gå videre til planleggingsfasen.	<i>Til orientering</i>
Sak 179-23	Eventuelt	

Bestillerforum for nye metoder - 23.10.2023 - Protokoll

man. 23 oktober 2023, 10.00 - 11.00

Deltakere

Ulrich Johannes Spreng, Bjørn Gustafsson, Bjørn Egil Vikse, Geir Tollåli, Hege Wang, Ingvild Grendstad, Ingrid Albert, Anette Grøvan, Anne Marthe Ringerud, Jan Marcus Sverre, Kjetil Brurberg, Runar Skarsvåg, Ole Tjomsland, Hanne Husom Haukland, Gunn Fredriksen, Marianne Saugestad, Henrik Aasved, Øystein Kydland, Karianne Johansen, Barbra Schjoldager Frisvold, Karianne Mollan Tvedt, Ellen Nilsen, Michael Vester, Helene Örtthagen

Møteprotokoll

Sak 149-23 Protokoll fra møte 25. september 2023. Til godkjenning.

Beslutning

Protokollen fra møtet den 25. september ble godkjent.

Sak 150-23 Forslag: ID2023_076 Diazepam (Valtoco) til akuttbehandling av generaliserte tonisk-kloniske (GTK) anfall. Nesespray. Til drøfting.

Bestillerforum for nye metoder trenger mer tid til å gjennomgå bakgrunnsdokumentasjonen.

Beslutning

Saken utsettes til senere møte.

Sak 151-23 Anmodning: ID2023_077 Tofersen (Qalsody) til behandling av amyotrofisk lateral sklerose (ALS) hos voksne med en mutasjon i SOD1-genen. Til drøfting.

Beslutning

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for tofersen (Qalsody) til behandling av amyotrofisk lateral sklerose (ALS) hos voksne med en mutasjon i SOD1-genen.

Firma oppfordres til å sende inn dokumentasjon via det nordiske samarbeidet, FINOSE. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 152-23 Anmodning: ID2023_081 Letermovir (Prevymis) som profylakse mot cytomegalovirus (CMV)-sykdom hos CMV-seroneg. voksne mott. nyretransplantat fra CMV-seropos. donor [D+/R-]. Til drøfting.

Beslutning

Et prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS for Letermovir (Prevymis) som profylakse mot cytomegalovirus (CMV)-sykdom hos CMV-seronegative voksne som har mottatt nyretransplantat fra CMV-seropositiv donor [D+/R-].

Sak 153-23 Anmodning: ID2023_082 Dostarlimab (Jemperli) i kombinasjon med kjemoterapi for behandling av tilbakevendende eller fremskreden dMMR/MSI-H endometriekreft. Til drøfting.

Beslutning

En hurtig metodevurdering (løp C) med en kostnad-nytte-analyse gjennomføres ved Statens legemiddelverk for dostarlimab (Jemperli) i kombinasjon med kjemoterapi for behandling av tilbakevendende eller fremskreden dMMR/MSI-H endometriekreft. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 154-23 Anmodning: ID2023_083 Emicizumab (Hemlibra) som rutineprof. v alvorlig hemofili A uten antistoff mot faktor VIII der beh. med FVIII er vurd. som uegn. el. eff. av beh. med FVIII er utilstrekkelig. Til drøfting.

Bestillerforum for nye metoder trenger mer tid til å gjennomgå bakgrunnsdokumentasjonen.

Beslutning

Saken utsettes til senere møte.

Sak 155-23 Anmodning: ID2023_086 Bimatoprost (Durysta) for reduksjon av intraokulært trykk (IOP) hos voksne med åpenvinklet glaukom eller okulær hypertensjon som er uegnet for topiske IOP-senkende medisiner. Intrakameralt implantat. Til drøfting.

Beslutning

En forenklet metodevurdering med en vurdering av effekt, sikkerhet og kostnader gjennomføres ved Statens legemiddelverk for bimatoprost (Durysta) implantat for reduksjon av intraokulært trykk (IOP) hos voksne med åpenvinklet glaukom (OAG) eller okulær hypertensjon (OHT) som er uegnet for topiske IOP-senkende medisiner. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 156-23 Anmodning om revurdering: ID2021_038 Abemaciclib (Verzenios) i kombinasjon med endokrin terapi for adjuvant behandling ved HR-positiv, HER2-negativ, lymfeknute-positiv tidlig brystkreft med høy risiko for tilbakefall. Til drøfting.

Det er ikke fremlagt nye data i anmodningen om revurdering.

Beslutning

Bestillerforum gir ikke oppdrag om en nasjonal metodevurdering.

Leverandør kan sende inn en ny anmodning om revurdering senere, hvor de nyeste oppfølgingsdataene fra studien presenteres og det beskrives hvordan disse er forventet å påvirke allerede beregnet kostnadseffektivitet.

Sak 157-23 Oppdrag: ID2017_042 Pomalidomid i komb. med deksametason ved myelomatose for beh. av pas. som har fått minst to tidl. beh. inkludert både lenalidomid og bortezomib. Oppfølging. Notat fra Sek. Til drøfting.

Den forenklete vurderingen som foreligger gir ikke et tilstrekkelig beslutningsgrunnlag.

Behandlingskostnadene er høye og Bestillerforum for nye metoder ser behov for en kostnad-nytte-analyse.

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder ber om at det gjennomføres en hurtig metodevurdering (løp C) med en kostnad-nytte-analyse ved Statens legemiddelverk for pomalidomid i kombinasjon med deksametason ved myelomatose for behandling av pasienter som har fått minst to tidligere behandlingsregimer, inkludert både lenalidomid og bortezomib. (ID2017_042).

Sak 158-23 Oppdrag: ID2020_069 Obetikolsyre (Zetkayos – Hepjuvo) til behandling av ikke-alkoholisk steatohepatitt. Forslag om avbestilling av oppdrag. Notat fra Statens legemiddelverk. Til drøfting.

Søknaden om markedsføringstillatelse for metoden er trukket av firma.

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder avbestiller oppdraget.

Sak 159-23 Oppdrag: ID2022_137 Pembrolizumab (Keytruda) som montoterapi til adj. beh. av voksne og ungdom 12 år og eldre etter fullstendig reseksjon av melanom stadium IIB og IIC. Endring av løp. Notat fra SLV. Til drøfting.

Bestillerforum for nye metoder ville foretrukket en kostnad-nytte vurdering (løp C), men kliniske effektdata er ikke tilstrekkelige for en slik analyse.

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder endrer oppdraget til: En forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt, sikkerhet, alvorlighet / prognosetap, ressursbruk og budsjettkonsekvenser (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for pembrolizumab (Keytruda) som monoterapi til adjuvant behandling av voksne og ungdom 12 år og eldre etter fullstendig reseksjon av melanom stadium IIB og IIC. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 160-23 Oppdrag: ID2022_140 Bærbart EKG-utstyr til diagnostikk av atrieflimmer hos voksne. Kartlegging fra Folkehelseinstituttet. Til drøfting.

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder vurderer at den leverte kartleggingen gir en god oversikt over status for tilgjengelig utstyr og utkwitterer metodevurderingen fra Folkehelseinstituttet.

Bestillerforum for nye metoder gir ikke oppdrag om nasjonal metodevurdering av bærbart EKG-utstyr på nåværende tidspunkt.

**Sak 161-23 Presisering av navn på metoder og oppdrag fra
Bestillerforum: ID2021_045 og ID2022_055. Notat fra Statens
legemiddelverk og Sekretariatet for nye metoder. Til orientering.**

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder tar saken til orientering.

Sak 162-23 Eventuelt

Det var ingen saker til eventuelt.

Saksnummer: sak 164-23

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder
Dato:	09.11.2023

Forslag: ID2023_076 Diazepam (Valtoco) til akuttbehandling av generaliserte tonisk-kloniske (GTK) anfall. Nesespray. Sak utsatt fra forrige møte.

Forsidenotat.

Hva saken omhandler i korte trekk

Behandlingen av forslaget ID2023_076 Diazepam (Valtoco) til akuttbehandling av generaliserte tonisk-kloniske (GTK) anfall ble utsatt på forrige møte i september. Følgende står i protokollen, sak 150-23: «*Bestillerforum for nye metoder trenger mer tid til å gjennomgå bakgrunnsdokumentasjonen. Beslutning: Saken utsettes til senere møte.*» Saken tas nå opp på ny.

Saksfremstilling

- Bestillerforum bes om å ta stilling til forslaget fra en privatperson som er kommet inn for en nesesprayformulering av diazepam: ID2023_076 Diazepam (Valtoco) til akuttbehandling av generaliserte tonisk-kloniske (GTK) anfall.
- Først listes bakgrunnsinformasjon som er kommet fra ulike aktører representert i Bestillerforum under gjennomgangen av bakgrunnsdokumentasjonen:
 - På nåværende tidspunkt har legemidlet Valtoco ikke markedsføringstillatelse (MT) i EU og Norge, og firma har heller ikke søkt om dette. Valtoco har etter det vi kan se markedsføringstillatelse i USA til flere indikasjoner.
 - Hvis et legemiddelfirma skulle søke om MT i EU så ville Helsedirektoratet ikke plassere finansieringsansvaret hos RHF-ene. Andre godkjente formuleringer med virkestoffet diazepam finansieres av folketrygden.
 - Så lenge et legemiddel ikke har MT i EU, vil Helfo gjøre selvstendige søk i litteraturen etter effektdokumentasjon. Godkjent indikasjon i USA alene vil ikke oppfylle effektdokumentasjonskravet. Det betyr at hvis en lege som er ansatt i spesialisthelsetjenesten søker om bruk av et legemiddel utenfor godkjent indikasjon (dvs. bruk av et legemiddel som ikke et firma har markedsføringstillatelse for) som ikke oppfyller Helfos krav til effektdokumentasjon, så vil ikke individuell stønad på blåresept innvilges. Hvis spesialisthelsetjenesten allikevel ønsker å ta det i bruk, vil det i så fall defineres som utprøvende behandling og spesialisthelsetjenesten må ta regningen.
 - På Google ser der ut til at prisen i USA er omkring 300-400 \$ per nesespray.
 - Ifølge Helsedirektoratet har Helfo har på nåværende tidspunkt (okt. 2023) ikke mottatt noen søknader om individuell stønad for Valtoco eller andre nesesprayer med diazepam.
 - RHF-ene har et rammeverk for bruk av legemidler utenfor godkjent indikasjon/ utprøvende behandling som skal overholdes.
- Vedlagt saken er også den oppsummering som sekretariatet laget til forrige møte (vedlegg 1), forslaget i sin helhet (vedlegg 2) og det innspill som var kommet inn til septembermøtet fra Norsk nevrologisk forening (vedlegg 3).

Saksnummer 150-23 Oppsummering fra sekretariatet

ID2023_076 Diazepam (Valtoco) til akuttbehandling av generaliserte tonisk-kloniske (GTK) anfall. Nesespray. (forslag).

Kort om metoden fra forslaget:

- Forslagstiller er privatperson.
- Forslaget handler om bruk av diazepam (Valtoco) i nesesprayformulering som anfallsprofylakse ved generaliserte tonisk-kloniske anfall.
- Forventet effekt er stopping av anfall og en bedre en bedre livskvalitet.

Vurdering av sammenlignbarhet fra Sykehusinnkjøp:

- Det er ingen spesialistgruppe tilknyttet dette terapiområdet. Det vil derfor ikke bli gjort noen tidlig faglig vurdering av sammenlignbarhet i regi av Sykehusinnkjøp.

Egnethetsvurdering fra Statens legemiddelverk (vedlagt):

- Ifølge Helsedirektoratet er finansieringsansvaret for foreslått metode hos folketrygden, og Legemiddelverket har derfor ikke gjort en egnethetsvurdering.

Innspill – innspillene er vedlagt

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:

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

Innspill fra fagmedisinsk forening (FMF):

- 1 innspill (Norsk nevrologisk forening).

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer vil bli påvirket.

Finansieringsdivisjonen: Diazepam som rektalvæske har allerede forhåndsgodkjent refusjon på blå resept med indikasjon epilepsi. Finansieringsansvaret for foreslått metode plasseres også i folketrygden og det vil være krav til å ha brukt alternativ markedsført behandling (inkludert andre benzodiazepiner) før det eventuell kan innvilges refusjon på et uregistrert legemiddel.

Forslag om nasjonal metodevurdering

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

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

Opplysninger om forlagsstiller

Navn/kontaktperson	Tor Harald Jensen
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	Tor.harald.jensen@gmail.com/90252414
Dato for innsending av forslag	22.06.2023

Opplysninger om metoden som foreslås

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

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

Valtoco – for alle som har GTK anfall

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Nesespray – stopping av anfall

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

Gi de med epilepsi en bedre livskvalitet, ved hurtig stopp av anfall

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.*

*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?)

Tradisjonelle metoder stopper ikke hurtig nok, - her er det mulig å redusere anfallet

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

Eventuelle kommentarer til bruken av metoden:

Brukes i USA

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:

Hvis ikke staten ønsker finansier dette, ønsker en at det blir tilgjengelig for kjøp til pasienter

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

☐ ☒

Angi eventuelt hvilke og kommenter eventuelt behov for endringer:

Godkjenningsfritak

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 med epilepsi

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

GTK anfall skader hjernen på lang sikt

Forventet effekt

Stoppe anfallene

Sikkerhet og bivirkninger

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

50 000

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Redusert ressursbruk ved at det gir mindre anfall og sykebesøk/ambulanse - tjenester

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):

VALTOCO - <https://www.valtoco.com/> - <https://www.neurelis.com/>

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.)

**VALTOCO® is licensed outside the US in China, Hong Kong, Taiwan, and Macau by China Medical System, and in Australia, Brunei, Cambodia, Myanmar, New Zealand, the Philippines, Singapore, Thailand, and Vietnam by AculyPharma.*

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.)

--

Innspill til Nye metoder innhentet via Legeforeningens fagmedisinske foreninger

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

Innspillet blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum som blir publisert på nyemetoder.no. Husk derfor å ikke inkludere taushetsbelagte opplysninger som for eksempel LIS-priser eller informasjon som kan spores til enkeltpasienter.

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

Metode: ID2022_076	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	-Diazepam rektalt -Diazepam rektalt, eventuelt midazolam buccalt
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -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? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	-Ja. Vanskelig administrasjonsmetode for diazepam. Sjenerende om man f.eks. får anfall offentlig. Kan også være vanskelig å komme til rektalt for en pasient som er i anfall. Midazolam buccalt kan også være utfordrende, fordi det av og til renner ut av munnen igjen uten å bli tatt godt nok opp av munnslimhinnen. - Vil bli brukt <i>i stedet for</i> . Den har potensiale til å kunne erstatte dagens praksis med diazepam rektalt (og midazolam buccalt – kun registrert for barn) for akuttbehandling av langvarige epileptiske anfall eller epileptiske anfall i serie.
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Dette gjelder alle med epilepsi, dvs 30 000-40 000 personer i Norge, i alle aldre. Et mindretall av disse opplever anfall som må stoppes med akuttbehandling, men risikoen er til stede for alle. Mange ønsker å ha akuttbehandling tilgjengelig hjemme.
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	

For metoder som <u>ikke</u> er legemidler (utstyr/prosedyrer)	
---	--

-Er du kjent med om det finnes leverandører av tilsvarende metoder/utstyr?	
--	--

Avsender av faglig innspill:

Fagmedisinsk forening	Navn, stilling og arbeidsplass
Norsk Nevrologisk Forening	Jana Midelfart-Hoff Leder Norsk Nevrologisk Forening

Saksnummer 165-23 Oppsummering fra sekretariatet

ID2023_087 Etrasimod (Velsipity) til behandling av pasienter som er 16 år og eldre med moderat til alvorlig ulcerøs kolitt som har hatt en inadekvat respons, mistet respons eller var intolerant mot konvensjonell behandling eller avansert behandling (anmodning).

Kort om metoden fra anmodningen:

- Den som anmoder om vurdering av legemidlet er firmaet som innehar markedsførings-tillatelsen (MT): Pfizer AS.
- Metoden gjelder et nytt virkestoff – etrasimod (Velsipity)
- Etrasimod er en sfignosin-1-fosfat (S1P)-reseptormodulator.
- Legemidlet er ikke tidligere metodevurdert i Nye metoder.
- Firma skriver at andre legemidler er metodevurdert og innført til samme indikasjon, bl.a. ozanimod (Zeposia) ([ID2021_042](#)) hvor det i utgangspunktet var bestilt en forenklet metodevurdering (løp B), men hvor Legemiddelverket vurderte det hensiktsmessig at utredningen ble forenklet ytterligere og oppsummerte offentlig tilgjengelig dokumentasjon. Dette mener firma også er hensiktsmessig for etrasimod ettersom det har samme virkemekanismen, og etrasimod vil inngå i samme anbud.
- Administrasjon: per oralt. Filmdrasjerte tabletter.
- Dagens behandling: Ved moderat til alvorlig sykdomsaktivitet der konvensjonell behandling ikke er tilstrekkelig kan det vurderes oppstart av avansert behandling. TNF-hemmere benyttes som førstelinje behandling og anbefales i kombinasjon med azatioprin eller metotreksat det første året for å forebygge immunreaksjoner. Andrelinje alternativer er aktuelt for pasientene som ikke får tilstrekkelig effekt eller mister effekt med TNF-hemmere. Andrelinje alternativene omfatter intergrinhemmer, interleukin 12/23-hemmer, JAK-hemmere og S1P-reseptormodulator.
- Legemidlet innplassering: S1P-reseptor modulator er per nå ikke inkludert i behandlingsalgoritmen. Det forventes at legemidlet vil inngå som et behandlingsalternativ etter konvensjonell behandling. Pasienter med tidligere behandlingssvikt med både konvensjonell og avansert behandling var inkludert i fase 3 studiene på etrasimod. Basert på rekkefølgen i legemiddelanbudet TNF BIO antar firma at etrasimod vil bli brukt som andrelinje behandlingsalternativ etter TNF-hemmere i Norge.
- Pasientgrunnlag: Prevalensen i Norge er på ca. 250 per 100 000 personer, og det finnes derfor ca. 15 000 individer med denne sykdommen i landet. Firma anslår rundt 40 pasienter hvert år som kan være aktuelle for andrelinje behandling.
- Tidspunkt for positiv opinion i EMA og for markedsføringstillatelse i Norge: mars 2024.
- Forventet tidspunkt (kvartal/år) for levering av dokumentasjon til Statens legemiddelverk: Firma mener at ettersom de skal inn i samme anbud og har samme virkemekanisme som ozanimod, at det er hensiktsmessig med en samme type forenkling som ble gjort for ozanimod og at de dermed ikke leverer inn dokumentasjon til Legemiddelverket, men leverer en pris til Sykehusinnkjøp for å bli inkludert i UC anbudet. Om dokumentasjon må innleveres og det i tilfelle blir en forenklet analyse kan dette sendes inn i Q1 2024.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF:

- Metoden er vurdert i relevant spesialistgruppe i Sykehusinnkjøp med hensyn til sammenlignbarhet av effekt og bivirkninger.
- Basert på tilgjengelig dokumentasjon pr dd vurderes etrasimod (Velsipity) til aktuell indikasjon å ha sammenlignbar effekt som komparator ozanimod (Zeposia) for hovedparten av pasientene.
- Basert på tilgjengelig dokumentasjon pr dd mener spesialistgruppen at det ikke er mulig å vurdere om bivirkningsprofilen til etrasimod (Velsipity) er sammenlignbar med bivirkningsprofil til ozanimod (Zeposia).

Egnehetsvurdering fra Statens legemiddelverk (vedlagt):

- Spesialistgruppen vurderer at etrasimod har sammenlignbar effekt som ozanimod, men at det ikke er mulig å vurdere om bivirkningsprofilene er sammenlignbare basert på tilgjengelig dokumentasjon pr dd.
- Både ozanimod og etrasimod er undersøkt i placebokontrollerte studier. Oppfølgingstid og antall pasienter i de kliniske studiene begrenser muligheten til å sammenligne bivirkningsprofilene. Legemiddelverket vurderer derfor at det er lite trolig at tilgjengelig dokumentasjon vil være tilstrekkelig til å kunne gjøre en indirekte sammenligning av sikkerhet mellom etrasimod og ozanimod.
- En eventuell innføring av etrasimod ved denne indikasjonen vil ikke påvirke antallet pasienter som får behandling.
- Legemiddelverket vurderer at en metodevurdering ikke vil kunne besvare spørsmålet om sammenlignbarhet i bivirkningsprofil mellom etrasimod og ozanimod.

Innspill – innspillene er vedlagt

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:

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

Innspill fra fagmedisinsk forening (FMF):

- Ingen innspill.

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer vil bli påvirket.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret er plassert hos RHF-ene siden 01.11.2023.

Anmodningsskjema Etrasimod - Legemiddelverket

Pfizer kontaktpersoner:

- Medical Advisor: Synne Ildahl Svendsen
- Market Access: Signe Marie Brandal

1. Kontaktinformasjon

Dato:	18.08.2023
Leverandør:	Pfizer
Navn:	Signe Marie Brandal
Stilling:	Sr. Market Access Manager
Telefon:	+47 41675780
E-post:	Signemarie.brandal@pfizer.com
Ekstern representasjon OBS: Ved ekstern representasjon, vedlegg fullmakt	
Navn/virksomhet	n/a
Telefon/e-post	n/a

2. Legemiddelinformasjon

Gjelder anmodningen et nytt virkestoff?	Ja
Handelsnavn	Velsipity
Generisk navn (virkestoff(er))	Etrasimod
Innehaver av markedsføringstillatelse i Norge	Pfizer AS
ATC-kode	L04A E05
Administrasjonsform	Per oralt (filmdrasjerte tabletter)
Farmakoterapeutisk gruppe og virkningsmekanisme. <i>Skriv kort</i>	Etrasimod er en sfignosin-1-fosfat (S1P)-reseptormodulator. Den binder seg selektivt til S1P reseptor 1, 4 og 5. Mekanismen bak etrasimod sine terapeutiske effekter er ukjent, men omfatter en reduksjon av lymfocyttmigrasjon til områder med inflammasjon. Dette på grunn av en delvis og reversibel blokkering av lymfocytt migrasjon fra lymfeknutene (1).
Hvilken indikasjon gjelder anmodningen?	Mulig indikasjon: Til behandling av pasienter som er 16 år og eldre med moderat til alvorlig ulcerøs kolitt som har hatt en inadekvat respons, mistet respons eller var intolerant mot konvensjonell behandling eller avansert behandling.

3. Historikk

Er legemidlet vurdert til andre indikasjoner tidligere i Nye metoder? <i>Hvis ja, oppgi ID-nummer i Nye metoder</i>	Nei
Er du kjent med om andre legemidler er vurdert i Nye metoder til samme indikasjon? <i>Hvis ja, oppgi ID-nummer i Nye metoder</i>	Ja, Zeposia ID2021_042 (9). Legemiddelverket har tidligere gjennomført metodevurderinger for andre legemidler til samme indikasjon, og flere av metodene er innført av Beslutningsforum og inkludert i anbud. For Zeposia vurdert Legemiddelverket det som hensiktsmessig å forenkle ytterligere (enn en forenklet analyse), og det ble derfor kun gjort en oppsummering av

	tilgjengelig informasjon. Dette mener vi også er hensiktsmessig for etrasimod ettersom det har samme virkemekanismen, og etrasimod vil inngå i samme anbud (8).
--	---

4. Forventet tidslinje

Prosedyrenummer for MT-saken i EMA	EU/H/C/006007
Forventet tidspunkt (måned/år) for CHMP positive opinion i EMA	14. Des 2023
Forventet tidspunkt (måned/år) for markedsføringstillatelse (MT) i Norge	EC Decisions: 19. Feb. 2024. Forventet Norsk MT i Mars 2024.
Forventet tidspunkt (kvartal/år) for levering av dokumentasjon til Statens legemiddelverk Tidspunkt må oppgis	Ettersom vi skal inn i samme anbud og har samme virkemekanisme som Zeposia, mener vi det er hensiktsmessig med en samme type forenkling som ble gjort for Zeposia, og at vi dermed ikke leverer inn dokumentasjon til Legemiddelverket men leverer en pris til Sykehusinnkjøp for å bli inkludert i UC anbudet (8). Om dokumentasjon må innleveres og det i tilfelle blir en forenklet analyse kan dette sendes inn i Q1 2024.

5. Diagnostikk og ressursbruk (fyll inn der det er relevant)

Vil anvendelse av legemidlet kreve diagnostisk test for analyse av biomarkør?	NA
Hvilken biomarkør(er) er aktuell og hvilke publikasjoner beskriver dette?	NA
<i>Henvis til publikasjoner</i>	NA
Kjenner dere til om diagnostikk kan utføres i offentlig helsetjeneste eller om den må utføres av ekstern leverandør?	NA
Kjenner dere til om innføring vil kreve etablering av annen/ny infrastruktur? <i>For eksempel tilpasset analysemaskin, digital patologi/AI-basert analyse, proteomikk, funksjonelle tester m.m.?</i>	NA
Pre-analytiske forhold <i>F.eks. kreves biopsiering, annen prøvetakning, prøveprosessering m.m.</i>	Det foreligger per nå ingen godkjent SPC for etrasimod. Vi forventer at det i likhet med ozanimod vil bli anbefalt at det før oppstart av behandling tas EKG av alle pasienter for å fastslå om det foreligger underliggende hjerteforstyrrelser (2).
Testutførelse: er det behov for etablering av én spesifikk test eller er biomarkør allerede	NA

etablert i helsetjenesten (f.eks. i genpanel)?	
Beskrivelse av avlesning av resultat inkl. dataanalyseprogram dersom det er nødvendig.	NA
Hvilke pasientgrupper må testes og hva er forventet andel funn som gir behandlingsmulighet?	Test av alle pasienter før oppstart. Ved funn anbefales overvåking ved første dose, og det er det opp til kliniker å vurdere videre behandling.

6. Sykdom og eksisterende behandling

Sykdomsbeskrivelse <i>Kort beskrivelse av sykdommens patofysiologi og klinisk presentasjon / symptombilde, eventuelt inkl. referanser</i>	Ulcerøs kolitt (UC) er en kronisk inflammatorisk tarmsykdom. Årsaken til sykdommen er ukjent, men både genetiske og miljøfaktorer ser ut til å ha en betydning. Betennelsen rammer vanligvis slimhinnen og som oftest i rektum og/eller nedre del av kolon, men hele tykktarmen kan affiseres. Inflammasjonen forårsaker sår på slimhinnen som fører til blødninger og produksjon av slim og puss (3-4). Symptomer på sykdommen er blodig og slimete diaré, hyppig avføring, magesmerter og nedsatt allmenntilstand. Ekstraintestinal manifestasjoner fra for eksempel ledd eller hud kan også forekomme. Sykdommen forløper som oftest intermitterende med eksaserbasjoner og remisjoner. Alvorlighetsgraden av UC klassifiserer på bakgrunn av sykdomsaktivitet, klinisk forløp og utredning (3-4).
Fagområde <i>Angi hvilket fagområde som best beskriver metoden</i>	Mage-og tarmsykdommer
Kreftområde <i>Hvis metoden gjelder fagområdet Kreftsykdommer, angi hvilket kreftområde som er aktuelt</i>	Ingen kreftsykdom
Dagens behandling <i>Nåværende standardbehandling i Norge, inkl. referanse</i>	Sykdomsaktivitet og utbredelse av avgjørende for valg av behandling. Målet med behandlingen er sykdomskontroll og forebygge tilbakefall. De fleste trenger langtidsbehandling for å kontrollere sykdommen og unngå operasjon. Operasjon er det eneste som kurere UC, men dette blir vurdert som siste alternativ da de fleste pasienter ønsker å beholde tarmen (3). Konvensjonell behandling er 5-ASA preparater som brukes ved mild til moderat sykdomsaktivitet. Kortikosteroider kan benyttes ved moderat til alvorlig sykdomsaktivitet for å indusere remisjon, men benyttes ikke som langtidsbehandling (3). Ved moderat til alvorlig sykdomsaktivitet der konvensjonell behandling ikke er tilstrekkelig kan det vurderes oppstart av avansert behandling. TNF-hemmere benyttes som førstelinje behandling og anbefales i kombinasjon med azatioprin eller metotreksat det første året for å forebygge immunreaksjoner.

	Andrelinje alternativer er aktuelt for pasientene som ikke får tilstrekkelig effekt eller mister effekt med TNF-hemmere. Andrelinje alternativene omfatter intergrinhemmer, interleukin 12/23-hemmer, JAK-hemmere og S1P-reseptormodulator (3, 5).
Prognose <i>Beskriv prognosen med nåværende behandlingstilbud, inkl. referanse</i>	UC er en kronisk sykdom hvor de fleste pasientene er symptomfrie i korte eller lengre perioder. Opp mot 75 % av pasientene med inaktiv og ubehandlet UC får residiv innen 12 måneder, ca. 2/3 av pasientene vil oppnå klinisk remisjon med medikamentell behandling, og ca. 80 % av de som følger forskrevet behandling vil forbli i remisjon (3). Tidligere hadde UC pasienter økt risiko for utvikling av tarmkreft, men med nye behandlinger er denne risikoen svært lav. Stor sykdomsutbredelse, høy sykdomsaktivitet og ung alder ved debut forverrer prognosen, og hyppige tilbakefall i starten av sykdommen øker risikoen for tilbakefall senere (3).
Det nye legemidlets innplassering i behandlingsalgoritmen	S1P-reseptor modulator er per nå ikke inkludert i behandlingsalgoritmen. Det forventes at legemiddelet vil inngå som et behandlingsalternativ etter konvensjonell behandling. Pasienter med tidligere behandlingssvikt med både konvensjonell og avansert behandling var inkludert i fase 3 studiene på etrasimod (1). Basert på rekkefølgen i legemiddelanbudet TNF BIO (5) antar vi at etrasimod vil bli brukt som et andrelinje behandlingsalternativ etter TNF-hemmere i Norge.
Pasientgrunnlag <i>Beskrivelse, insidens og prevalens av pasienter omfattet av aktuell indikasjon* i Norge, inkl. referanse. Antall norske pasienter antatt aktuell for ny behandling</i> <i>* Hele pasientgruppen som omfattes av aktuell indikasjon skal beskrives</i>	Sykdommen debuterer ofte hos unge voksne (15-40 år) og det er ingen forskjell på menn og kvinner. Insidensen er over 14 per 100 000 per år, og økende. Prevalensen i Norge er på ca. 250 per 100 000 personer, og det finnes derfor ca. 15 000 individer med denne sykdommen i landet (3). Legemiddelverket har tidligere snakket med det norske fagmiljøet og fått anslått at ca. 10-15% av pasientene med UC blir behandlet med et biologisk legemiddel (6). Basert på UC insidensen i Norge tilsvarer det at ca. 115 nye pasienter starter på et biologisk legemiddel hvert år. Rundt 30 % av pasientene som får TNF-hemmer vil ikke respondere på behandlingen og en andel vil også miste responsen over tid (7). Dette tilsvarer ca. 35 av de nye pasientene på TNF-hemmer hvert år. Legger man til noen pasienter som av ulike grunner ikke kan motta TNF-hemmer, så er det rundt 40 pasienter hvert år som kan være aktuelle for andrelinje behandling. Det er flere TNF-hemmere på markedet (5) og det er vanlig å prøve ut et par TNF-hemmere før man går over til andre mekanismer. Etter TNF-hemmere er det flere mekanismer som kan være aktuelle (JAK-hemmere, S1P reseptor modulatorer, intergrinhemmer og interleukin 12/23-hemmer (3, 5)), og de vil konkurrere om disse pasientene og blir mest sannsynlig prioritert i henhold til TNF BIO anbudet.

7. Kan legemiddelet vurderes som sammenlignbart med andre legemidler og inngå i anbud?

Er det eksisterende anbud på terapiområdet?	Ja: TNF BIO
Finnes det andre legemidler med lignende virkningsmekanisme og /eller tilsvarende effekt (for samme indikasjon)?	Ozanimod har lignende virkningsmekanisme (S1P-reseptormodulator).
Vurderer leverandøren at legemidlet er sammenlignbart med andre legemidler?	Ja

8. Studiekarakteristika for relevante kliniske studier

	Studie 1	Studie 2	Studie 3
Studie ID <i>Studienavn, NCT-nummer, hyperlenke</i>	ELEVATE 12 UC A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 12-Week Study to Assess the Efficacy and Safety of Etrasimod in Subjects With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis NCT03996369 Etrasimod Versus Placebo as Induction Therapy in Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis - Full Text View - ClinicalTrials.gov	ELEVATE 52 UC A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 52-Week Study to Assess the Efficacy and Safety of Etrasimod in Subjects With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis NCT03945188 Etrasimod Versus Placebo for the Treatment of Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis - Full Text View - ClinicalTrials.gov	ELEVATE UC OLE An Open-Label Extension Study of Etrasimod in Subjects With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis NCT03950232 An Extension Study for Treatment of Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis - Full Text View - ClinicalTrials.gov
Studietype og -design	Dobbeltblindet, randomisert, placebo-kontrollert fase 3 studie. 12 ukers induksjonsstudie.	Dobbeltblindet, randomisert, placebo-kontrollert fase 3 studie. 52 ukers vedlikeholdsstudie.	Langtidsstudie, alle pasienter blir behandlet med aktivt studielegemiddel i opptil 260 uker (5 år).
Formål	Evaluerer effekten med etrasimod som behandling over 12 uker for moderat til alvorlig UC.	Evaluerer effekten og sikkerheten med etrasimod som behandling over 52 uker for moderat til alvorlig UC.	Evaluerer langtids-sikkerhet og -effekt med etrasimod som behandling for moderat til alvorlig UC.

Populasjon <i>Viktige inklusjons- og eksklusjonskriterier</i>	N= 354 Inklusjonskriterier: - Alder 16-80 år - Moderat til alvorlig aktiv UC - Tidligere behandlingssvikt med konvensjonell eller avansert behandling Eksklusjonskriterier: - Alvorlig og utbredt UC - Kardiovaskulær sykdom - Prøvd mer enn 3 biologiske legemidler eller 2 biologiske legemidler + 1 JAK-hemmer	N= 433 Inklusjonskriterier: - Alder 16-80 år - Moderat til alvorlig aktiv UC - Tidligere behandlingssvikt med konvensjonell eller avansert behandling Eksklusjonskriterier: - Alvorlig og utbredt UC - Kardiovaskulær sykdom - Prøvd mer enn 3 biologiske legemidler eller 2 biologiske legemidler + 1 JAK-hemmer	Estimert antall pasienter inkludert: 900 Inklusjonskriterier: - Møtt inklusjonskriteriene og inkludert i studie NCT03996369, NCT03945188 eller NCT04607837. - Gjennomført uke 12 visitt. Eksklusjonskriterier: - Foreldrestudie ble avsluttet pga bivirkning, gjennomgått kolektomi eller fikk behandling med ekskluderende legemidler. - Laboratoriemålinger som møtte seponeringskrav.
Intervensjon (n) <i>Dosering, doseringsintervall, behandlingsvarighet</i>	2:1 (etrasimod : placebo) Etrasimod: 2 mg QD Placebo: QD Daglig dose i 12 uker.	2:1 (etrasimod : placebo) Etrasimod: 2 mg QD Placebo: QD Daglig dose i 52 uker.	Etrasimod 2 mg QD Daglig dose i hele studieperioden.
Komparator (n) <i>Dosering, doseringsintervall, behandlingsvarighet</i>	Placebo QD	Placebo QD	NA
Endepunkter <i>Primære, sekundære og eksplorative endepunkter, herunder definisjon, målemetode og ev. tidspunkt for måling</i>	Primært endepunkt: Klinisk remisjon ved uke 12 Sekundære endepunkter: -Endoskopisk forbedring ved uke 12 -Symptomatisk remisjon ved uke 12 -Endoskopisk forbedring med histologisk remisjon ved uke 12 Utvalgte eksplorative endepunkter:	Co-primære endepunkt: Klinisk remisjon ved uke 12 og 52 Sekundære endepunkter: -Endoskopisk forbedring ved uke 12 og 52 -symptomatisk remisjon ved uke 12 og 52 -Endoskopisk forbedring med histologisk remisjon ved uke 12 og 52	Evaluerer langtidssikkerhet og -effekt etter 5 års behandling.

	-Klinisk respons ved uke 12	- Klinisk remisjon ved både uke 12 og 52 -Kortikosteriode-fri klinisk remisjon ved uke 52 Utvalgte eksplorative endepunkter: -Klinisk respons ved uke 12 og 52	
Relevante subgruppeanalyser <i>Beskrivelse av ev. subgruppeanalyser</i>	For effekt endepunktene ved uke 12 er det gjennomført subgruppeanalyser som tar utgangspunkt i tidligere behandlingshistorikk med avansert behandling (biologisk eller JAK-hemmer). 30 % av de inkluderte pasientene i studien hadde prøvde en form for avansert behandling tidligere (1).	For effekt endepunktene ved uke 12 og 52 er det gjennomført subgruppeanalyser som tar utgangspunkt i tidligere behandlingshistorikk med avansert behandling (biologisk eller JAK-hemmer). 33 % av de inkluderte pasientene i studien hadde prøvde en form for avansert behandling tidligere (1).	NA
Oppfølgingstid <i>Hvis pågående studie, angi oppfølgingstid for data som forventes å være tilgjengelige for vurderingen i Legemiddelverket samt den forventede/planlagte samlede oppfølgingstid for studien</i>	Totalt 14 ukers oppfølging eller innrullert i ELEVATE UC OLE.	Totalt 56 ukers oppfølging eller innrullert i ELEVATE UC OLE.	Estimert oppfølging på 5 år.
Tidsperspektiv resultater <i>Pågående eller avsluttet studie? Tilgjengelige og fremtidige datakutt</i>	Avsluttet studie og publisert.	Avsluttet studie og publisert.	Pågående studie.
Publikasjoner <i>Tittel, forfatter,</i>	Sandborn, William J et al. "Etrasimod as	Sandborn, William J et al. "Etrasimod as	Estimert avsluttet januar 2027.

<i>tidsskrift, årstall. Ev. forventet tidspunkt for publisasjon</i>	induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (ELEVATE): two randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 studies." Lancet (London, England) vol. 401,10383 (2023): 1159-1171. doi:10.1016/S0140-6736(23)00061-2	induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (ELEVATE): two randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 studies." Lancet (London, England) vol. 401,10383 (2023): 1159-1171. doi:10.1016/S0140-6736(23)00061-2	
---	---	---	--

9. Igangsatte og planlagte studier

Er det pågående eller planlagte studier for legemidlet innenfor samme indikasjon som kangi ytterligere informasjon i fremtiden? <i>Hvis ja, oppgi forventet tidspunkt</i>	ELEVATE OLE (NCT03950232): Estimert avsluttet januar 2027. An Open-Label, Single-Arm Study to Evaluate the Efficacy, Pharmacokinetics, and Safety of Etrasimod in Adolescent Subjects With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis (NCT05287126). Estimert avsluttet november 2025. GLADIATOR UC: A Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, 52 Week Study to Assess the Efficacy and Safety of Etrasimod in Subjects With Moderately Active Ulcerative Colitis (NCT04607837). Estimert avsluttet oktober 2024.
Er det pågående eller planlagte studier for legemidlet for andre indikasjoner?	Eosinofil øsofagitt (NCT04682639) Atopisk dermatitt (NCT05732454) Alopecia areata (NCT04556734) Crohns sykdom (NCT04173273)

10. Forventet helseøkonomisk dokumentasjon Angi informasjon om den forventede helseøkonomiske analysen

Type helseøkonomisk analyse F.eks. kostnad-per-QALY analyse eller kostnadsminimeringsanalyse (Begrunn forslaget)	Etrasimod skal inn i TNF BIO anbudet og er en kjent virkemekanisme. Forventer tilsvarende prosess som ble gjort for Zeposia (8). Dette innebærer at Legemiddelverket gjør en oppsummering av offentlig tilgjengelig informasjon fra bl.a. EMA.
Pasientpopulasjonen som den helseøkonomiske analysen baseres på, herunder eventuelle subgrupper. Grunnanalysen (basecase) skal omfatte hele pasientpopulasjonen omfattet av ansøkt indikasjon.	UC pasienter. Se tabell 6.

Hvilken dokumentasjon skal ligge til grunn for relativ effekt? (H2H studie, ITC, konstruert komparatorarm)	ELEVATE 12UC, ELEVATE 52UC, ELEVATE UC OLE. Se tabell 6.
Hvilken dokumentasjon skal ligge til grunn for helserelatert livskvalitet?	NA
Forventet legemiddelbudsjett i det året med størst budsjettvirkning i de første fem år	Skal inn i anbud.

11. Aktuelt for FINOSE?

Kan legemidlet være aktuelt for utredning i FINOSE (ja/nei) Dersom nei, hvorfor ikke?	Nei. Dette skal inn i TNF BIO anbudet.
---	--

12. Andre relevante opplysninger

Angi eventuelle konkrete spørsmål eller emner som ønskes drøftet med Nye metoder før innsending av dokumentasjon.	Nei. Vi mener det er hensiktsmessig med en prosess tilsvarende den for Zeposia, ettersom vi har samme virkemekanisme og skal inn i samme anbud for UC i TNF BIO anbudet (8).
Har dere vært i kontakt med klinikere ved norske helseforetak om dette legemidlet/indikasjonen? Ja/nei Hvis ja, hvem har dere vært i kontakt med og hva har de bidratt med? (Relevant informasjon i forbindelse med rekruttering av fagekspert i Nye metoder)	Vi har per nå ikke tenkt til å benytte oss av klinikere til en ekspertuttalelse vedrørende dette legemiddelet.
Anser leverandør at det kan være spesielle forhold ved dette legemidlet som gjør at en innkjøpsavtale ikke kan basere seg på flat rabatt for at legemidlet skal kunne oppfylle prioriteringskriteriene (ja/nei)? Hvis ja, skal eget skjema fylles ut og sendes nyelegemidler@sykehusinnkjop.no samtidig med at dokumentasjon sendes til Statens legemiddelverk for metodevurdering. Informasjon og skjema: https://sykehusinnkjop.no/informasjon-ogopplering#rammeverk-for-alternativeprisavtaler	Nei.
Andre relevante opplysninger?	Nei.

Referanser:

1. Sandborn, William J et al. "Etrasimod as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (ELEVATE): two randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 studies." *Lancet* (London, England) vol. 401,10383 (2023): 1159-1171.
2. Felleskatalogen. Zeposia (ozanimod) SPC. Sist oppdatert 24.03.23.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zeposia-epar-product-information_no.pdf
3. Moum B., Ulcerøs kolitt. Norsk Elektronisk legehåndbok (NEL). Sist oppdatert 06.02.2023. Lest 30.05.23. <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/magetarm/tilstander-og-sykdommer/tykktarm/ulceros-kolitt>
4. De vanligste symptomene ved ulcerøs kolitt er magesmerter og blodig, slimete diaré. Norsk Helseinformatikk. Sist revidert 02.06.22. Lest 30.05.23.
<https://nhi.no/sykdommer/magetarm/inflammatorisk-tarmsykdom/ulceros-kolitt/>
5. LIS-2006a og 2006b TNF BIO Anbefalinger (gjeldende fra 01.02.2023).
<https://www.sykehusinnkjop.no/siteassets/avtaledokumenter/avtaler-legemidler/tnf-bio/tnfbio-helse-nord-og-sor-ost.pdf>
6. Statens legemiddelverk. ID2019_037 Stelara (ustekinumab) til moderat til alvorleg ulcerøs kolitt hos voksne. 30.08.2019.
https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/S/Stelara_ulcer%C3%B8s%20kolitt_2019.pdf
7. Singh, Siddharth et al. "AGA Technical Review on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis." *Gastroenterology* vol. 158,5 (2020): 1465-1496.e17.
8. Statens legemiddelverk. ID2021 042 – Zeposia – Notat til bestillerforum RHF oppdatert 07.07.2022. [ID2021_042 - Zeposia - notat til bestillerforum RHF oppdatert.pdf](https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/S/Zeposia_notat_til_bestillerforum_RHF_oppdateret.pdf) (nyemetoder.no)
9. Nye Metoder. Ozanimod (Zeposia) - Indikasjon II. [Ozanimod \(Zeposia\) - Indikasjon II](https://nyemetoder.no/Ozanimod%20(Zeposia)%20-%20Indikasjon%20II) (nyemetoder.no)



Egnetthetsvurdering	
Bestilling/ID-nummer	ID2023_087
Handelsnavn (virkestoff)	Velsipity (etrasimod)
Virkningsmekanisme	sfingosin-1-fosfat (S1P)-reseptormodulator
Regulatorisk status	Nytt virkestoff. Søkt MT i EMA. Forventet MT i Norge mars 2024.
Mulig indikasjon	Behandling av pasienter som er 16 år og eldre med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt som har hatt utilstrekkelig respons, tappt respons, eller som var intolerante overfor enten konvensjonell terapi eller en biologisk behandling.
Forventet dosering	Tas oralt (tabletter). Studiedosering: 2 mg daglig.
Forslag	Anmodning om vurdering
Innsendt av	Pfizer AS
Bakgrunn	Sykehusinnkjøp HF har avtaler på legemidler til behandling av ulcerøs kolitt i legemiddelanbudene 2206a og 2306b TNF BIO. Etrasimod har lignende virkningsmekanisme som ozanimod (Zeposia); S1P-reseptormodulator. Ozanimod er innført (ID2021_042), og inngår i anbudet. Ozanimod ble innført basert på en oppsummering fra Legemiddelverket av offentlig tilgjengelig dokumentasjon om ozanimod til behandling av moderat til alvorlig ulcerøs kolitt, og et prisnotat fra Sykehusinnkjøp. Spesialistgruppe i Sykehusinnkjøp for TNFBIO (gastro) har gjort en tidlig faglig vurdering. Spesialistgruppens vurdering er: • Basert på tilgjengelig dokumentasjon pr dd vurderes Velsipity (etrasimod) til aktuell indikasjon å ha sammenlignbar effekt som komparator Zeposia (ozanimod) for hovedparten av pasientene. • Basert på tilgjengelig dokumentasjon pr dd mener spesialistgruppen at det ikke er mulig å vurdere om bivirkningsprofilen til Velsipity (etrasimod) er sammenlignbar med bivirkningsprofil til Zeposia (ozanimod).
Begrunnelse i forslag	Pfizer mener at etrasimod kan vurderes som sammenlignbart med andre legemidler og kan inngå i anbud (TNF BIO).
Legemiddelverkets vurdering	Spesialistgruppen vurderer at etrasimod har sammenlignbar effekt som ozanimod, men at det ikke er mulig å vurdere om bivirkningsprofilene er sammenlignbare basert på tilgjengelig dokumentasjon pr dd. Både ozanimod og etrasimod er undersøkt i placebokontrollerte studier. Oppfølgingstid og antall pasienter i de kliniske studiene begrenser muligheten til å sammenligne bivirkningsprofilene.



	Legemiddelverket vurderer derfor at det er lite trolig at tilgjengelig dokumentasjon vil være tilstrekkelig til å kunne gjøre en indirekte sammenligning av sikkerhet mellom etrasimod og ozanimod. Gjennom prosedyren for MT vil EMA vurdere om etrasimod har en nytte som overstiger risikoen ved behandling av aktuell pasientgruppe med ulcerøs kolitt. En eventuell innføring av etrasimod ved denne indikasjonen vil ikke påvirke antallet pasienter som får behandling.
Legemiddelverkets anbefaling	Legemiddelverket vurderer at en metodevurdering ikke vil kunne besvare spørsmålet om sammenlignbarhet i bivirkningsprofil mellom etrasimod og ozanimod.

Innspill fra spesialistgruppe i Sykehusinnkjøp til ID2023_087

1. Velsipity (etrasimod) til behandling av pasienter som er 16 år og eldre med moderat til alvorlig ulcerøs kolitt som har hatt en inadekvat respons, mistet respons eller var intolerant mot konvensjonell behandling eller avansert behandling, er vurdert i relevant spesialistgruppe i Sykehusinnkjøp med hensyn til sammenlignbarhet av effekt og bivirkninger

Spesialistgruppe i Sykehusinnkjøp for TNFBIO (gastro), 29.08.2023.

Hilde Løland von Volkmann, Helse Bergen HF
Jon Florholmen, Universitetssykehuset i Nord-Norge HF
Petr Ricanek, Akershus universitetssykehus HF
Silje Thorsvik, St. Olavs hospital HF

2. Spesialistgruppens vurdering er:
 - a. Basert på tilgjengelig dokumentasjon pr dd vurderes Velsipity (etrasimod) til aktuell indikasjon å ha sammenlignbar effekt som komparator Zeposia (ozanimod) for hovedparten av pasientene.

Evnt utfyllende kommentar:

Basert på tilgjengelig dokumentasjon pr dd mener spesialistgruppen at det ikke er mulig å vurdere om bivirkningsprofilen til Velsipity (etrasimod) er sammenlignbar med bivirkningsprofil til Zeposia (ozanimod).

Innspill til Nye metoder

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

Innspillet blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum som blir publisert på nyemetoder.no. Husk derfor å ikke inkludere taushetsbelagte opplysninger som for eksempel LIS-priser eller informasjon som kan spores til enkeltpasienter.

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

Metode: ID2023_087 Etrasimod (Velsipity) til behandling av pasienter som er 16 år og eldre med moderat til alvorlig ulcerøs kolitt som har hatt en inadekvat respons, mistet respons eller var intolerant mot konvensjonell behandling eller avansert behandling.	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	-5-ASA preparater er primær anfalls- og vedlikeholdsbehandling. Kortikosteroider brukes som anfallsbehandling i tillegg til 5-ASA ved behov. -Ved terapisvikt ved konvensjonell behandling gis anti-TNF (infliximab, adalimumab) som 1. linje anfalls- og vedlikeholdsbehandling -2. linjes behandling ved ulcerøs kolitt er JAK-hemmere (Tofacitinib, filgotinib), interleukin 12/23-hemmer (ustekinumab)/integrinhemmer (vedolizumab) eller S1P-reseptormodulator(ozanimod). -Hvis Etrasimod skal inn som 2. linjes behandling bør det sammenliknes med den mest etablerte 2. linjes behandling, dvs vedolizumab og medikament med tilsvarende virkningsmekanisme (ozanimod).
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -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? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	-Ulcerøs kolitt er en kronisk sykdom hvor det er behov for vedlikeholdsbehandling. Ikke alle pasienter får effekt av eksisterende behandling og over tid kan eksisterende behandling miste effekt mot sykdommen. -Etrasimod er et per oralt medikament som utifra eksisterende studier synes å god effekt

	ved moderat til alvorlig ulcerøs kolitt og er derfor interessant for denne pasientgruppen -Etrasimod kan være et behandlingsalternativ der hvor annen behandling ikke har effekt eller mister effekt.
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Prevalensen av Ulcerøs kolitt er 0,5% som tilsvarer cirka 27 000 i hele Norge. Dette er en kronisk sykdom som ofte debuterer tidlig i livet slik at de fleste av pasienten er syke over mange tiår. Det er vanskelig å beregne hvor mange pasienter som har behov for 2. linjes behandling fordi insidensen av Ulcerøs kolitt er betydelig høyere nå enn den var på 90-tallet. Medikamentene vi nå bruker som 1. og 2. linjes behandling har dessuten bare vært tilgjengelig i 20 år eller kortere. Anslagsvis 10-20% av pasienter med Ulcerøs kolitt mottar biologisk behandling. Av disse vil cirka 50% enten ikke ha effekt eller miste effekten av anti-TNF over tid og derfor være kandidater for 2. linjes behandling.
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	

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

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
Haukeland Universitetssjukehus	Medisinsk klinikk, Seksjon for fordøysessykdommer	Kim Nylund, Overlege

Saksnummer 166-23 Oppsummering fra sekretariatet

ID2023_088 Aztreonam avibaktam (Emblaveo) til behandling av følgende infeksjoner hos voksne pasienter: Komplisert intraabdominal infeksjon (cIAI), komplisert urinveisinfeksjon (cUVI), sykehuservervet pneumoni (HAP), inkludert ventilator-assosiert pneumoni (VAP) samt infeksjoner forårsaket av aerobe gram-negative mikroorganismer hos voksne med begrensede behandlingsmuligheter (anmodning)

Kort om metoden fra anmodningen:

- Den som anmoder om vurdering av legemidlet er firmaet som innehar markedsførings-tillatelsen (MT): Pfizer.
- Gjelder en ny kombinasjon av virkestoff: aztreonam, et monobaktam β -laktam, og avibactam, en bredspektret β -laktamasehemmer.
- Foreløpig indikasjon: Behandling av følgende infeksjoner hos voksne pasienter: Komplisert intraabdominal infeksjon (cIAI), komplisert urinveisinfeksjon (cUVI), sykehuservervet pneumoni (HAP), inkludert ventilator-assosiert pneumoni (VAP) samt infeksjoner forårsaket av aerobe gram-negative mikroorganismer hos voksne med begrensede behandlingsmuligheter.
- Administrasjonsform: intravenøst.
- Legemidlet er ikke tidligere vurdert i Nye metoder.
- Andre metoder til lignende indikasjon oppgis å omfatte [ID2019_125](#) Cefiderokol (Fetcroja) (innført). I den saken ble det gitt oppdrag om prisnotat.
- Diagnostikk og ressursbruk: Anvendelse vil avhenge av resistenstesting av isolater. Det vil måtte testes for følsomhet/resistens for aztreonam avibaktam.
- Resistente infeksjoner med karbapenemase produserende Gram-negative bakterier er fortsatt svært sjelden i Norge, med mindre lokale utbrudd.
- Forventet tidspunkt for CHMP positive opinion i EMA: Mars 2024.
- Forventet tidspunkt for MT i Norge: April 2024.
- Firma forventer ikke å levere til en helseøkonomisk analyse og viser til at det ble gitt oppdrag om et prisnotat i ID2019_125 for tilsvarende indikasjon.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF:

- Det foreligger ikke en spesialistgruppe for dette området.

Egnethetsvurdering fra Statens legemiddelverk (vedlagt):

- Aztreonam avibaktam er et antibiotikum til kortvarig behandling av kompliserte gramnegative bakterielle infeksjoner, og vil i hovedsak være et reserve-antibiotikum.
- For legemidler med tilsvarende indikasjon har Bestillerforum gitt oppdrag om prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF ([ID2019_125](#) og [ID2019_075](#)).
- Legemiddelverket vurderer at det ikke er behov for metodevurdering.

Innspill – innspillene er vedlagt

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:

NYE METODER

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

Innspill fra fagmedisinsk forening (FMF):

- Ingen innspill.

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet: Utenfor scopet for retningslinjen for bruk av antibiotika i sykehus.

Finansieringsdivisjonen: Ikke plassert hos RHF-ene ennå, men er behandling som skjer på sykehus

Kommentar fra Helsedirektoratet: Vil bare være aktuelt i veldig sjeldne tilfeller.

Anmodning om vurdering av legemiddel i Nye metoder

En leverandør som ønsker et legemiddel vurdert i Nye metoder skal rette en henvendelse til sekretariatet for Nye metoder ved å bruke dette skjemaet. Ved å sende en anmodning signaliserer leverandøren at de vil sende inn dokumentasjon for vurdering av et nytt legemiddel eller en indikasjonsutvidelse for et eksisterende legemiddel.

Utfylt anmodningsskjema sendes via e-post til Nye metoder nyemetoder@helse-sorost.no.

Informasjon om Nye metoder finnes på <https://nyemetoder.no>. Kontakt sekretariatet ved spørsmål.

Anmodningen sendes tidligst ved dag 120 i vurderingsprosessen hos European Medicines Agency (EMA) for nye legemidler i normal godkjenningsprosedyre og tidligst ved dag 1 for indikasjonsutvidelser og for nye legemidler i akselerert godkjenningsprosedyre.

Hele anmodningsskjemaet skal fylles ut. Nye metoder bruker anmodningen om vurdering til å planlegge vurderingsprosessen.

Leverandøren skal på anmodningstidspunktet ha en plan for når de skal levere dokumentasjon.

Merk: Skjemaet vil bli publisert i sin helhet.

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

1 Kontaktopplysninger	
Dato:	
Leverandør:	
Navn:	
Stilling:	
Telefon:	
E-post:	
Ekstern representasjon <i>OBS: Ved ekstern representasjon, vedlegg fullmakt</i>	
Navn/virksomhet	
Telefon/e-post	

2 Legemiddelinformasjon	
Gjelder anmodningen et nytt virkestoff?	
Handelsnavn	
Generisk navn (virkestoff(er))	

Innehaver av markedsføringstillatelse i Norge	
ATC-kode	
Administrasjonsform	
Farmakoterapeutisk gruppe og virkningsmekanisme. <i>Skriv kort</i>	
Hvilken indikasjon gjelder anmodningen?	

3 Historikk

Er legemidlet vurdert til andre indikasjoner tidligere i Nye metoder? <i>Hvis ja, oppgi ID-nummer i Nye metoder</i>	
Er du kjent med om andre legemidler er vurdert i Nye metoder til samme indikasjon? <i>Hvis ja, oppgi ID-nummer i Nye metoder</i>	

4 Forventet tidslinje

Prosedyrenummer for MT-saken i EMA	
Forventet tidspunkt (måned/år) for CHMP positive opinion i EMA	
Forventet tidspunkt (måned/år) for markedsføringstillatelse (MT) i Norge	
Forventet tidspunkt (kvartal/år) for levering av dokumentasjon til Statens legemiddelverk <i>Tidspunkt må oppgis</i>	

5 Diagnostikk og ressursbruk

Fyll inn der det er relevant

Vil anvendelse av legemidlet kreve diagnostisk test for analyse av biomarkør?	
Hvilken biomarkør(er) er aktuell og hvilke publikasjoner beskriver dette?	
<i>Henvis til publikasjoner</i>	

Kjenner dere til om diagnostikk kan utføres i offentlig helsetjeneste eller om den må utføres av ekstern leverandør?	
Kjenner dere til om innføring vil kreve etablering av annen/ny infrastruktur? <i>For eksempel tilpasset analysemaskin, digital patologi/AI-basert analyse, proteomikk, funksjonelle tester m.m.?</i>	
Pre-analytiske forhold <i>F.eks. kreves biopsering, annen prøvetakning, prøveprosessering m.m.</i>	
Testutførelse: er det behov for etablering av én spesifikk test eller er biomarkør allerede etablert i helsetjenesten (f.eks. i genpanel)?	
Beskrivelse av avlesning av resultat inkl. dataanalyseprogram dersom det er nødvendig.	
Hvilke pasientgrupper må testes og hva er forventet andel funn som gir behandlingsmulighet?	

6 Sykdommen og eksisterende behandling

Sykdomsbeskrivelse <i>Kort beskrivelse av sykdommens patofysiologi og klinisk presentasjon / symptombilde, eventuelt inkl. referanser</i>	
Fagområde <i>Angi hvilket fagområde som best beskriver metoden</i>	
Kreftområde <i>Hvis metoden gjelder fagområdet Kreftsykdommer, angi hvilket kreftområde som er aktuelt</i>	
Dagens behandling <i>Nåværende standardbehandling i Norge, inkl. referanse</i>	

Prognose <i>Beskriv prognosen med nåværende behandlingstilbud, inkl. referanse</i>	
Det nye legemidlets innplassering i behandlingsalgoritmen	
Pasientgrunnlag <i>Beskrivelse, insidens og prevalens av pasienter omfattet av aktuell indikasjon* i Norge, inkl. referanse.</i> <i>Antall norske pasienter antatt aktuell for ny behandling</i> <i>* Hele pasientgruppen som omfattes av aktuell indikasjon skal beskrives</i>	

7 Kan legemidlet vurderes som sammenlignbart med andre legemidler og inngå i anbud?	
Er det eksisterende anbud på terapiområdet?	
Finnes det andre legemidler med lignende virkningsmekanisme og /eller tilsvarende effekt (for samme indikasjon)?	
Vurderer leverandøren at legemidlet er sammenlignbart med andre legemidler?	

8 Studiekarakteristika for relevante kliniske studier			
	Studie 1	Studie 2	Studie 3
Studie ID <i>Studienavn, NCT-nummer, hyperlenke</i>			
Studietype og -design			
Formål			
Populasjon <i>Viktige inklusjons- og eksklusjonskriterier</i>			

	Studie 1	Studie 2	Studie 3
Intervensjon (n) <i>Dosering, doseringsintervall, behandlingsvarighet</i>			
Komparator (n) <i>Dosering, doseringsintervall, behandlingsvarighet</i>			
Endepunkter <i>Primære, sekundære og eksplorative endepunkter, herunder definisjon, målemetode og ev. tidspunkt for måling</i>			
Relevante subgruppeanalyser <i>Beskrivelse av ev. subgruppeanalyser</i>			
Oppfølgingstid <i>Hvis pågående studie, angi oppfølgingstid for data som forventes å være tilgjengelige for vurderingen i Legemiddelverket samt den forventede/planlagte samlede oppfølgingstid for studien</i>			
Tidsperspektiv resultater <i>Pågående eller avsluttet studie? Tilgjengelige og fremtidige datakutt</i>			
Publikasjoner <i>Tittel, forfatter, tidsskrift, årstall. Ev. forventet tidspunkt for publikasjon</i>			

9 Igangsatte og planlagte studier

Er det pågående eller planlagte studier for legemidlet innenfor samme indikasjon som kan gi ytterligere informasjon i fremtiden? <i>Hvis ja, oppgi forventet tidspunkt</i>	
Er det pågående eller planlagte studier for legemidlet for andre indikasjoner?	

10 Forventet helseøkonomisk dokumentasjon

Angi informasjon om den forventede helseøkonomiske analysen

Type helseøkonomisk analyse <i>F.eks. kostnad-per-QALY analyse eller kostnadsminimeringsanalyse (Begrunn forslaget)</i>	
Pasientpopulasjonen som den helseøkonomiske analysen baseres på, herunder eventuelle subgrupper. <i>Grunnanalysen (basecase) skal omfatte hele pasientpopulasjonen omfattet av ansøkt indikasjon.</i>	
Hvilken dokumentasjon skal ligge til grunn for relativ effekt? <i>(H2H studie, ITC, konstruert komparatorarm)</i>	
Hvilken dokumentasjon skal ligge til grunn for helserelatert livskvalitet?	
Forventet legemiddelbudsjett i det året med størst budsjettvirkning i de første fem år.	

11 Aktuelt for FINOSE?

Kan legemidlet være aktuelt for utredning i FINOSE (ja/nei) <i>Dersom nei, hvorfor ikke?</i>	
---	--

12 Andre relevante opplysninger <i>Opplys om andre forhold som Nye metoder bør være oppmerksomme på.</i>	
Har dere vært i kontakt med klinikere ved norske helseforetak om dette legemidlet/indikasjonen? Ja/nei Hvis ja, hvem har dere vært i kontakt med og hva har de bidratt med? <i>(Relevant informasjon i forbindelse med rekruttering av fageksperter i Nye metoder)</i>	
Anser leverandør at det kan være spesielle forhold ved dette legemidlet som gjør at en innkjøpsavtale ikke kan basere seg på flat rabatt for at legemidlet skal kunne oppfylle prioriteringskriteriene (ja/nei)? Hvis ja, skal eget skjema fylles ut og sendes nyelegemidler@sykehusinnkjop.no samtidig med at dokumentasjon sendes til Statens legemiddelverk for metodevurdering. Informasjon og skjema: https://www.sykehusinnkjop.no/om-oss/informasjon-og-opplering/	
Andre relevante opplysninger?	



Egnetthetsvurdering	
Bestilling/ID-nummer	ID2023_088
Handelsnavn (virkestoff)	Emblaveo (aztreonam avibaktam)
Virkningsmekanisme	Aztreonam er et monobaktam betalaktamantibiotikum, og avibaktam er en betalaktamasehemmer. Effekt på gramnegative bakterier, inkludert metallobetalaktamase (MBL)-produserende bakterier
Regulatorisk status	Ny kombinasjon av kjente virkestoff. Søkt MT i EMA. Forventet MT i Norge april 2024
Mulig indikasjon	Behandling av infeksjoner forårsaket av gramnegative bakterier hos voksne pasienter med begrensede behandlingsmuligheter.
Forventet dosering	Intravenøs infusjon. Behandlingsvarighet 5-14 dager.
Forslag	Anmodning om vurdering
Innsendt av	Pfizer AS (leverandør)
Bakgrunn	Emblaveo er en ny kombinasjon av to kjente virkestoff. Pfizer søkte i august 2023 EMA om MT for aztreonam avibaktam til: "treatment of adult patients with infections caused by Gram-negative bacteria for which there are limited or no treatment options". Effekt er undersøkt ved komplisert intraabdominal infeksjon (cIAI), komplisert urinveisinfeksjon (cUVI) og sykehuservvert pneumoni (HAP), inkludert ventilator-assosiert pneumoni (VAP). Nasjonalt faglig retningslinje¹ for bruk av antibiotika i sykehus gir føringer for valg av antibiotika, doseringer og behandlingstid ved aktuelle bakterielle infeksjonssykdommer.
Begrunnelse i forslag	Pfizer viser til at det er bestilt prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF for legemiddel med tilsvarende indikasjon (ID2019_125)
Legemiddelverkets vurdering	Aztreonam avibaktam er et antibiotikum til kortvarig behandling av kompliserte gramnegative bakterielle infeksjoner, og vil i hovedsak være et reserve-antibiotikum. For legemidler med tilsvarende indikasjon har Bestillerforum gitt oppdrag om prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF (ID2019_125, ID2019_075).
Legemiddelverkets anbefaling	Legemiddelverket vurderer at det ikke er behov for metodevurdering.

¹ Nasjonalt faglig retningslinje – Antibiotika i sykehus: [Metode og prosess - Helsedirektoratet](#)

Innspill til Nye metoder

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

Innspillet blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum som blir publisert på nyemetoder.no. Husk derfor å ikke inkludere taushetsbelagte opplysninger som for eksempel LIS-priser eller informasjon som kan spores til enkeltpasienter.

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

Metode: ID2023_088: Aztreonam avibaktam (Emblaveo) til behandling av infeksjoner (anmodning)	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	Komplisert UVI med risiko for ESBL: Meropenem Komplisert intraabdominal infeksjon: Meropenem Komplisert HAP: Piperacillin/tazobactam Komplisert VAP: Piperacillin/tazobactam, alternativt meropenem, ceftazidim/avibactam eller ceftalozane/tazobactam (https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/antibiotika-i-sykehus)
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt i stedet for annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme i tillegg til dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	Forekomsten av multiresistente gram negative mikrober med behov for aztreonam/avibactam er lav. Middelet vil derfor neppe få en plass i empirisk behandling av infeksjonspasienter i Norge, verken innen for komplisert VAP/HAP/UVI eller iAI. Til denne pasientgruppen brukes i dag ofte karbapenemer, mens alternativene ved karbapenemresistens typisk er colistin, tigecyclin, cefiderocol eller cefalosporin med betalaktamasehemmer. Av disse foreligger det helt klart minst resistens mot de to førstnevnte. Colistin er imidlertid beheftet med nefrotoksisitet, og tigecyclin er bakteristatisk med lave konsentrasjoner i serum, således lite egnet for alvorlig syke pasienter. Selv om pasienter med alvorlige infeksjoner forårsaket at karbapenemresistente mikrober er sjeldne, så er de ofte veldig utfordrende å finne effektive antibakterielle alternativer til. Det er således helt klart et behov for nye behandlingsalternativer til denne pasientgruppen i Norge.
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Forekomsten av multiresistente gram negative mikrober med behov for aztreonam/avibactam er lav, men økte kraftig i 2022 (200 tilfeller i Norge i 2022 mot 60 tilfeller i 2021). Kun 8 % av tilfellene var klart relatert til innenlands smitte, og en stor andel skyldtes import av pasienter fra Ukraina.

	Det virker mest hensiktsmessig å bruke Aztreonam/avibactam først og fremst til pasienter der det er påvist multiresistensmikrober med følsomhet for aztreonam/avibactam-kombinasjonen.
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	

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

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
Haukeland Universitetssjukehus	Infeksjon	Oddvar Oppegaard, spesialist i infeksjonssykdommer

Saksnummer 167-23 Oppsummering fra sekretariatet

ID2023_089 Risdiplam (Evrysdi) til behandling av 5q spinal muskelatrofi (SMA) hos barn før fylte 2 måneder med en klinisk diagnose av type 1, 2 eller 3 SMA eller med 1-4 kopier av SMN2. (anmodning)

Kort om metoden fra anmodningen:

- Den som anmoder om vurdering, er det firma som innehar en markedsførings-tillatelsen for legemidlet: Roche Norge AS
- Metoden gjelder en utvidelse av indikasjonen til at også omfatte barn før fylte 2 måneder/ barn < 2 måneder.
- Legemidlet er siden tidligere metodevurdert og innført med start- og stoppkriterier til barn > 2 måneder (ID2021_088). Legemidlet er også tidligere metodevurdert, men ikke innført, til voksne med SMA (ID2020_104).
- Firma er kjent med at det er andre legemidler som er vurdert i Nye metoder til samme indikasjon; ID2017_001 nusinersen (Spinraza) og ID2019_006 onasemnogene abeparvovec (Zolgensma)
- Administrasjon: Til oral bruk
- Anvendelse av legemidlet vil kreve diagnostisk test for analyse av biomarkør: Nyfødtscreeningen som etablert i regi av offentlig helsetjeneste inkluderer spinal muskelatrofi (SMA).
- Dagens standardbehandling ved SMA: Det er ID2019_006 onasemnogene abeparvovec og nusinersen i tråd med informasjonen på metodesidene for Nye metoder for disse metodene.
- Forventer at metoden blir et alternativ til andre behandlingstilbud - 1. linje behandling, i henhold til start- og stoppkriteriene fra Nye metoder.
- Insidens: 5-7 personer per år blir født med SMA i Norge og behandles i henhold til start- og stoppkriteriene i Nye metoder. Til enhver tid vil det være rundt to pasienter med SMA som er under 2 måneder gamle i Norge.
- Forventet tidspunkt for positiv opinion i EMA var juli 2023.
- Forventet tidspunkt for markedsføringstillatelse (MT) i Norge: august 2023.
- Kommentar til sammenlignbarhet: Evrysdi er en oral behandling, mens Spinraza administreres intratekalt og Zolgensma er en engangsbehandling.
- Det er ikke anbud på terapiområdet.
- Forventet helseøkonomisk analyse: Foreslår at det gjøres en tidlig faglig vurdering av sammenlignbarhet etterfulgt av prisnotat. Mener at indikasjonsutvidelsen til barn under 2 måneder ikke behøver å gjennomgå en metodevurdering. Resultatene fra studien RAINBOWFISH viser bedre effekt enn det som er vist i tidligere studier, og indikasjonsutvidelsen vil ikke medføre mer enn én til to måneders ytterligere behandling for disse få pasientene. Evrysdi, som har vektavhengig dosering, vil bidra til en reduksjon i kostnader ved behandling i løpet av de 2 første levemånedene sammenlignet med dagens behandling.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF:

- Det er ingen spesialistgruppe tilknyttet dette terapiområdet. Det vil derfor ikke bli gjort noen tidlig faglig vurdering av sammenlignbarhet i regi av Sykehusinnkjøp

NYE METODER

Egnethetsvurdering fra Statens legemiddelverk (vedlagt):

- En eventuell innføring av risdiplam ved denne indikasjonen vil ikke påvirke antallet pasienter som får behandling.
- I metodevurderingen av risdiplam til barn > 2 måneder (ID2021_088), ble risdiplam sammenlignet med nusinersen i en kostnadsminimeringsanalyse. Legemiddelkostnaden for risdiplam er lavere hos barn < 2 måneder enn hos barn > 2 måneder, siden doseringen avhenger av alder og kroppsvekt.
- Legemiddelverket vurderer at det ikke er behov for metodevurdering.

Innspill – innspillene er vedlagt

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:

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

Innspill fra fagmedisinsk forening (FMF):

- 1 innspill (Norsk forening for medisinsk genetikk).

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer vil bli påvirket.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret ble plassert hos RHF-ene 01.10.2020.

Anmodning om vurdering av legemiddel i Nye metoder

En leverandør som ønsker et legemiddel vurdert i Nye metoder skal rette en henvendelse til sekretariatet for Nye metoder ved å bruke dette skjemaet. Ved å sende en anmodning signaliserer leverandøren at de vil sende inn dokumentasjon for vurdering av et nytt legemiddel eller en indikasjonsutvidelse for et eksisterende legemiddel.

Utfylt anmodningsskjema sendes via e-post til Nye metoder nyemetoder@helse-sorost.no.

Informasjon om Nye metoder finnes på <https://nyemetoder.no>. Kontakt sekretariatet ved spørsmål.

Anmodningen sendes tidligst ved dag 120 i vurderingsprosessen hos European Medicines Agency (EMA) for nye legemidler i normal godkjenningsprosedyre og tidligst ved dag 1 for indikasjonsutvidelser og for nye legemidler i akselerert godkjenningsprosedyre.

Hele anmodningsskjemaet skal fylles ut. Nye metoder bruker anmodningen om vurdering til å planlegge vurderingsprosessen.

Leverandøren skal på anmodningstidspunktet ha en plan for når de skal levere dokumentasjon.

Merk: Skjemaet vil bli publisert i sin helhet.

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

1 Kontaktopplysninger	
Dato:	
Leverandør:	
Navn:	
Stilling:	
Telefon:	
E-post:	
Ekstern representasjon <i>OBS: Ved ekstern representasjon, vedlegg fullmakt</i>	
Navn/virksomhet	
Telefon/e-post	

2 Legemiddelinformasjon	
Gjelder anmodningen et nytt virkestoff?	
Handelsnavn	
Generisk navn (virkestoff(er))	

Innehaver av markedsføringstillatelse i Norge	
ATC-kode	
Administrasjonsform	
Farmakoterapeutisk gruppe og virkningsmekanisme. <i>Skriv kort</i>	
Hvilken indikasjon gjelder anmodningen?	

3 Historikk

Er legemidlet vurdert til andre indikasjoner tidligere i Nye metoder? <i>Hvis ja, oppgi ID-nummer i Nye metoder</i>	
Er du kjent med om andre legemidler er vurdert i Nye metoder til samme indikasjon? <i>Hvis ja, oppgi ID-nummer i Nye metoder</i>	

4 Forventet tidslinje

Prosedyrenummer for MT-saken i EMA	
Forventet tidspunkt (måned/år) for CHMP positive opinion i EMA	
Forventet tidspunkt (måned/år) for markedsføringstillatelse (MT) i Norge	
Forventet tidspunkt (kvartal/år) for levering av dokumentasjon til Statens legemiddelverk <i>Tidspunkt må oppgis</i>	

5 Diagnostikk og ressursbruk

Fyll inn der det er relevant

Vil anvendelse av legemidlet kreve diagnostisk test for analyse av biomarkør?	
Hvilken biomarkør(er) er aktuell og hvilke publikasjoner beskriver dette?	
<i>Henvis til publikasjoner</i>	

Kjenner dere til om diagnostikk kan utføres i offentlig helsetjeneste eller om den må utføres av ekstern leverandør?	
Kjenner dere til om innføring vil kreve etablering av annen/ny infrastruktur? <i>For eksempel tilpasset analysemaskin, digital patologi/AI-basert analyse, proteomikk, funksjonelle tester m.m.?</i>	
Pre-analytiske forhold <i>F.eks. kreves biopsering, annen prøvetakning, prøveprosessering m.m.</i>	
Testutførelse: er det behov for etablering av én spesifikk test eller er biomarkør allerede etablert i helsetjenesten (f.eks. i genpanel)?	
Beskrivelse av avlesning av resultat inkl. dataanalyseprogram dersom det er nødvendig.	
Hvilke pasientgrupper må testes og hva er forventet andel funn som gir behandlingsmulighet?	

6 Sykdommen og eksisterende behandling

Sykdomsbeskrivelse <i>Kort beskrivelse av sykdommens patofysiologi og klinisk presentasjon / symptombilde, eventuelt inkl. referanser</i>	
Fagområde <i>Angi hvilket fagområde som best beskriver metoden</i>	
Kreftområde <i>Hvis metoden gjelder fagområdet Kreftsykdommer, angi hvilket kreftområde som er aktuelt</i>	
Dagens behandling <i>Nåværende standardbehandling i Norge, inkl. referanse</i>	

Prognose <i>Beskriv prognosen med nåværende behandlingstilbud, inkl. referanse</i>	
Det nye legemidlets innplassering i behandlingsalgoritmen	
Pasientgrunnlag <i>Beskrivelse, insidens og prevalens av pasienter omfattet av aktuell indikasjon* i Norge, inkl. referanse.</i> <i>Antall norske pasienter antatt aktuell for ny behandling</i> <i>* Hele pasientgruppen som omfattes av aktuell indikasjon skal beskrives</i>	

7 Kan legemidlet vurderes som sammenlignbart med andre legemidler og inngå i anbud?	
Er det eksisterende anbud på terapiområdet?	
Finnes det andre legemidler med lignende virkningsmekanisme og /eller tilsvarende effekt (for samme indikasjon)?	
Vurderer leverandøren at legemidlet er sammenlignbart med andre legemidler?	

8 Studiekarakteristika for relevante kliniske studier			
	Studie 1	Studie 2	Studie 3
Studie ID <i>Studienavn, NCT-nummer, hyperlenke</i>			
Studietype og -design			
Formål			
Populasjon <i>Viktige inklusjons- og eksklusjonskriterier</i>			

	Studie 1	Studie 2	Studie 3
Intervensjon (n) <i>Dosering, doseringsintervall, behandlingsvarighet</i>			
Komparator (n) <i>Dosering, doseringsintervall, behandlingsvarighet</i>			
Endepunkter <i>Primære, sekundære og eksplorative endepunkter, herunder definisjon, målemetode og ev. tidspunkt for måling</i>			
Relevante subgruppeanalyser <i>Beskrivelse av ev. subgruppeanalyser</i>			
Oppfølgingstid <i>Hvis pågående studie, angi oppfølgingstid for data som forventes å være tilgjengelige for vurderingen i Legemiddelverket samt den forventede/planlagte samlede oppfølgingstid for studien</i>			
Tidsperspektiv resultater <i>Pågående eller avsluttet studie? Tilgjengelige og fremtidige datakutt</i>			
Publikasjoner <i>Tittel, forfatter, tidsskrift, årstall. Ev. forventet tidspunkt for publikasjon</i>			

9 Igangsatte og planlagte studier	
Er det pågående eller planlagte studier for legemidlet innenfor samme indikasjon som kan gi ytterligere informasjon i fremtiden? <i>Hvis ja, oppgi forventet tidspunkt</i>	
Er det pågående eller planlagte studier for legemidlet for andre indikasjoner?	

10 Forventet helseøkonomisk dokumentasjon	
Angi informasjon om den forventede helseøkonomiske analysen	
Type helseøkonomisk analyse <i>F.eks. kostnad-per-QALY analyse eller kostnadsminimeringsanalyse (Begrunn forslaget)</i>	
Pasientpopulasjonen som den helseøkonomiske analysen baseres på, herunder eventuelle subgrupper. <i>Grunnanalysen (basecase) skal omfatte hele pasientpopulasjonen omfattet av ansøkt indikasjon.</i>	
Hvilken dokumentasjon skal ligge til grunn for relativ effekt? <i>(H2H studie, ITC, konstruert komparatorarm)</i>	
Hvilken dokumentasjon skal ligge til grunn for helserelatert livskvalitet?	
Forventet legemiddelbudsjett i det året med størst budsjettvirkning i de første fem år.	

11 Aktuelt for FINOSE?	
Kan legemidlet være aktuelt for utredning i FINOSE (ja/nei) <i>Dersom nei, hvorfor ikke?</i>	

12 Andre relevante opplysninger <i>Opplys om andre forhold som Nye metoder bør være oppmerksomme på.</i>	
Har dere vært i kontakt med klinikere ved norske helseforetak om dette legemidlet/indikasjonen? Ja/nei Hvis ja, hvem har dere vært i kontakt med og hva har de bidratt med? <i>(Relevant informasjon i forbindelse med rekruttering av fageksperter i Nye metoder)</i>	
Anser leverandør at det kan være spesielle forhold ved dette legemidlet som gjør at en innkjøpsavtale ikke kan basere seg på flat rabatt for at legemidlet skal kunne oppfylle prioriteringskriteriene (ja/nei)? Hvis ja, skal eget skjema fylles ut og sendes nyelegemidler@sykehusinnkjop.no samtidig med at dokumentasjon sendes til Statens legemiddelverk for metodevurdering. Informasjon og skjema: https://www.sykehusinnkjop.no/om-oss/informasjon-og-opplering/	
Andre relevante opplysninger?	



Egnetthetsvurdering	
Bestilling/ID-nummer	ID2023_089
Handelsnavn (virkestoff)	Evrysdi (risdiplam)
Virkningsmekanisme	Risdiplam er en modifikator av «survival of motor neuron 2» (SMN2) pre-mRNA-spleising, og hjelper dermed SMN2-genet til å lage virksomt SMN-protein med full lengde. SMN-protein mangler hos pasienter med SMA.
Regulatorisk status	MT 16-08-2023 for indikasjonsutvidelse til barn < 2 måneder (EMA).
Aktuell indikasjon	Behandling av 5q spinal muskelatrofi (SMA) hos barn < 2 måneder med en klinisk diagnose av type 1, type 2 eller type 3 SMA eller med én til fire kopier av SMN2.
Dosering	Tas oralt én gang daglig. Dosering avhenger av alder og kroppsvekt. Til barn < 2 måneder er anbefalt daglig dose 0,15 mg/kg.
Forslag	Anmodning om vurdering
Innsendt av	Roche (leverandør)
Bakgrunn	Anmodningen gjelder en indikasjonsutvidelse for risdiplam til behandling av barn < 2 måneder med SMA. Risdiplam har fra før MT til behandling av barn > 2 måneder og voksne med SMA. Gjeldende indikasjon er: «Behandling av 5q spinal muskelatrofi (SMA) hos pasienter med en klinisk diagnose av type 1, type 2 eller type 3 SMA eller med én til fire kopier av SMN2». Risdiplam er tidligere metodevurdert og innført med start- og stoppkriterier til barn > 2 måneder (ID2021_088). Risdiplam er også tidligere metodevurdert, men ikke innført, til voksne med SMA (ID2020_104). Dagens behandling til barn < 2 måneder er nusinersen (Spinraza) og onasemnogeneabeparvovec (Zolgensma). Nusinersen virker på en lignende måte som risdiplam, men administreres intratekalt hver 4. måned. Onasemnogeneabeparvovec er en genterapi (engangsbehandling). SMA er inkludert i nyfødtscreening-programmet. Om lag 7 nye pasienter diagnostiseres med SMA årlig i Norge.
Begrunnelse i forslag	Roche foreslår en forenklet prosess med en tidlig faglig vurdering av sammenlignbarhet etterfulgt av prisnotat.
Legemiddelverkets vurdering	EMA har gjennom prosedyren for MT vurdert at risdiplam har en nytte som overstiger risikoen ved behandling av barn < 2 måneder med en klinisk diagnose av type 1, type 2 eller type 3 SMA eller med én til fire kopier av SMN2. Indikasjonsutvidelsen innebærer at behandlingsstart på risdiplam kan framskyndes til det tidspunktet barnet blir diagnostisert med SMA i



	forbindelse med nyfødtscreening. Tidligst mulig behandlingsstart er viktig siden behandlingen ikke kan kompensere for det tapet av motornevroner som allerede har skjedd, men kan motvirke ytterligere tap. I metodevurderingen av risdiplam til barn > 2 måneder (ID2021_088), ble risdiplam sammenlignet med nusinersen i en kostnadsminimeringsanalyse. Legemiddelkostnaden for risdiplam er lavere hos barn < 2 måneder enn hos barn > 2 måneder, siden doseringen avhenger av alder og kroppsvekt. En eventuell innføring av risdiplam ved denne indikasjonen vil ikke påvirke antallet pasienter som får behandling.
Legemiddelverkets anbefaling	Legemiddelverket vurderer at det ikke er behov for metodevurdering.

Innspill til Nye metoder

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

Innspillet blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum som blir publisert på nyemetoder.no. Husk derfor å ikke inkludere taushetsbelagte opplysninger som for eksempel LIS-priser eller informasjon som kan spores til enkeltpasienter.

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

<i>Metode: Anmodning: ID2023_089 Risdiplom (Evryrski) til behandling av 5q spinal muskelatrofi (SMA) hos barn før fylte 2 måneder med en klinisk diagnose av type 1, 2 eller 3 SMA eller med 1-4 kopier av SMN2.</i>	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	De fleste barna med denne diagnosen og aktuelle aldersgruppe (< 2 mnd) vil fanges opp via nyfødtscreening og vil vurderes for behandling med zolgensma (onasemnogene abeparvovec), som er den etablert behandlingen idag.
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -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? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	Det er behov for denne nye behandlingen. Dersom nyfødte <2 mnd får SMA diagnosen og de av ulike årsaker (klinikk, komorbiditet etc) ikke vil være aktuell for zolgensma vil risdiplom være et alternativ. Internasjonal litteratur indikerer at denne behandlingen er like god som zolgensma. Indikasjon for oppstart av risdiplom vs zolgensma vil gjøres i samråd om barnenevrologer ved OUS.
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
Universitetssykehuset Nord-Norge	Barne- og Ungdomsavdelingen	Hildegunn Norbakken Granslo (overlege, fagansvar barnenevrologi)

Innspill til Nye metoder

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

Innspillet blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum som blir publisert på nyemetoder.no. Husk derfor å ikke inkludere taushetsbelagte opplysninger som for eksempel LIS-priser eller informasjon som kan spores til enkeltpasienter.

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

Metode: ID_2023_089 Tittel	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	Onasemnogen abeparvovec (Zolgensma) eller nusinersen (Spinraza) kan brukes hos barn under 2 mndr gammel
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -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? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	Ved nyfødt screening er det funnet 9 barn som kvalifisere for behandling i nyfødt perioden. Risdiplam er et alternative til spinraza som er vanskelig å administrere (intratekal) hos nyfødte barn. Evt – hvis barn viser noen symptomer men likevel kvalifisere for behandling kan risdiplam være et alternative hvis – på et senere tidspunkt, på bakgrunn av forsinket utvikling osv – ønske å stoppe behandling og bytte til en palliasjon. Videre – er det diskusjon internasjonalt om evt oppstart av risdiplam i 1 -2 uker mellom diagnose og oppstart av onasemnogen. Dette er IKKE et alternativ i Norge per i dag.
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	4-6 nye barn per år i Norge med påvist SMA. Etter nyfødt screening har de fleste valgt onasemnogen

Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	Beskrevet over – evt bruk av Risdiplom som «bridging therapy» i perioden mellom diagnose og oppstart av omnasemnogen
--	--

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

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
OUS-Rikshospitalet	Barneavdeling for Nevrologi	Sean Wallace, Overlege, PhD

Innspill til Nye metoder

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

Innspillet blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum som blir publisert på nyemetoder.no. Husk derfor å ikke inkludere taushetsbelagte opplysninger som for eksempel LIS-priser eller informasjon som kan spores til enkeltpasienter.

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

Metode: ID2023_089 Risdiplam (Evrysdi) til behandling av 5q spinal muskelatrofi (SMA) hos barn før fylte 2 måneder med en klinisk diagnose av type 1, 2 eller 3 SMA eller med 1-4 kopier av SMN2.	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	- Etablert behandling er Zolgensma (Onasemnogenabeparvovek) eller Spinraza (nusinersen). - Komparator er Spinraza.
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -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? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	FDA har på bakgrunn av studier og sikkerhetsdata (RAINBOWFISH-studien) godkjent preparatet til barn under 2 mnd. I Norge er SMA er inkludert i nyfødtscreeningen, som tilnærmet alle barn gjennomgår. Pasientene fanges derfor opp få dager gamle. I Norge får foreløpig ikke barn med 4 SMN2 kopier starte behandling før de evt viser symptomer. Det er svært usannsynlig at denne gruppen får symptomer før 2 mnd alder. Om det i Norge blir aktuelt å behandle asymptomatiske barn med 4 SMN2 kopier er Risdiplam et godt alternativ for dem, behandlingen er mindre invasiv enn Spinraza. Denne gruppen får ikke tilbud om genterapi i form av Zolgensma. De aller fleste familier med nyfødte barn med SMA og 1-3 SMN2 kopier vil velge Zolgensma

	(tror alle som har fått tilbud i Norge hittil har valgt det, RH har fullstendig oversikt over dette). Dersom noen foreldre ikke ønsker Zolgensma kan Risdiplam være et alternativ, men forventer det vil gjelde svært få pasienter.
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	

For metoder som <u>ikke</u> er legemidler (utstyr/prosedyrer) -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	Barne- og ungdomsklinikken	Katrine Leversen, overlege Gudrun Henriksen, overlege.

Innspill til Nye metoder innhentet via Legeforeningens fagmedisinske foreninger

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

Innspillet blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum som blir publisert på nyemetoder.no. Husk derfor å ikke inkludere taushetsbelagte opplysninger som for eksempel LIS-priser eller informasjon som kan spores til enkeltpasienter.

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

Metode: ID2023_089: Risdiplom og utvidelse av indikasjon til SMA-pasienter som er <2 mnd gamle	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	Dagens behandling for SMA-pasienter i pre-symptomatisk fase og påvist homozygot delesjon <i>SMN1</i> og 2-3 kopier <i>SMN2</i> er Onasemnogenabeparvovek (Zolgensma) som engangsbehandling eller Nusinersen (Spinraza) injeksjoner intratekalt som gjentas. Ad beslutningsforums bestemmelse fra Oktober 2021 Onasemnogene abeparvovec (Zolgensma) (nyemetoder.no) skal behandling med onasemnogene abeparvovec (Zolgensma) ikke kombineres med behandling med nusinersen (Spinraza) eller annen årsakskorrigerende behandling. Denne beslutningen har medført uheldige konsekvenser. Minst [redacted] barn i Norge som fikk Zolgensma og ikke responderte på den behandlingen, fikk ikke anledning til å forsøke annen årsakskorrigerende behandling selv om utviklet symptomer på SMA, pga NyeMetoders beslutning om eksklusiv bruk av Zolgensma. Vi er blitt orientert om barn behandlet med Zolgensma døde ved ett års alder pga. SMA-sykdom, etter at det over lengre tid var observert manglende motorisk utvikling og gradvis forverring i symptomer uten at annen årsaksrettet behandling ble tilbudt. I alle andre land i Europa der Zolgensma er godkjent refudert samt i USA vil behandlende lege/sykehus ha mulighet til å sjonglere med de ulike terapiene, dvs gi nusinersen eller risdiplom i forkant av genterapien med onasemnogene abeparvovec og har også mulighet til å sette inn behandling med nusinersen eller risdiplom i etterkant av genterapien dersom denne ikke skulle fungere hos det aktuelle barnet. Barn med alvorlig SMA som kunne hatt god nytte av alternativ og persontilpasset behandling fratas per i dag denne muligheten i Norge. Det er en rekke årsaker til at ikke samme behandling fungerer hos alle, det kan være ulik virknings/bivirkningsprofil hos den enkelte pasient, og ved virusvektorbasert terapi kan en ikke-erkjent pågående infeksjon eller tilstedeværende kryssreagerende antistoffer og immunreaksjon redusere behandlingseffekten. Vi er også kjent med at i Sverige der Nyfødtscreening startet nå i Oktober 2023 vil barn med presymptomatisk molekulærgenetisk bekreftet alvorlig SMA (Homozygote for <i>SMN1</i> delesjon og 2-3 kopier <i>SMN2</i>) tilbys peroral risdiplom (Evrysdi) rutinemessig i forkant av og i påvente av genterapien med onasemnogene abeparvovec. Denne muligheten bør også barn med SMA i Norge få.

Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -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? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	Ja, det er absolutt klinisk behov for behandlingsmetoden. Risdiplom bør tilbys barn under 2 år. Behandlingsmetoden er også vist å være trygg for spebarn. Behandlingen bør komme i tillegg til dagens behandling. Det bør være mulig for behandlende lege å gi risdiplom i forkant av annen behandling, samtidig med annen behandling og i etterkant av annen årsakskorrigerende behandling. Og beslutningsforum bør revurdere beslutningen om at ikke Risdiplom eller nusinirsen kan gis i etterkant av onasemnogene abeparvovec dersom det viser seg at onasemnogene abeparvovec ikke har virket eller medført ønsket effekt hos det aktuelle barnet, det bør være mulig for behandlende lege å kunne utføre rask og individuell vurdering og tilpasning av behandlingen til det enkelte barn med SMA.
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	For barn med molekyलगенетisk verifisert SMA og flere enn 3 kopier <i>SMN2</i> bør det være mulig å gi risdiplom dersom utvikler symptomer på sykdommen, det gjelder ikke bare barn under 2 måneders alder. For barn med molekyलगенетisk verifisert SMA men færre enn 5 kopier <i>SMN2</i> og i presymptomatisk fase bør det være mulig å tilby forebyggende behandling med risdiplom fra tidlig barnealder. Også hos personer som har SMA som skyldes andre patogene <i>SMN1</i>-forandringer enn delesjon bør årsaksrettet behandling som risdiplom kunne tilbys. I Norge har vi en spesielt en norsk genvariant som flere pasienter med SMA har fått påvist.
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	Se ovenfor, der uheldige konsekvenser av beslutningsforums beslutning fra oktober 2021 om at ikke onasemnogene abeparvovec (Zolgensma) kan kombineres med annen årsaksrettet behandling som nusinirsen (Spinraza) eller risdiplom (Evrysdi). Den beslutningen bør tas opp til ny vurdering og endres. Ved fremtidige prissamarbeid, og andre avtaler som omtales som «No cure-no pay» og som primært inngår for å redusere sykehusenes utgifter til nye legemidler eller nye avanserte terapier, bør NyeMetoder ikke gå inn på avtaler som fører til at behandlende leger ikke kan tilby pasienten annen godkjent refundert, trygg og tilgjengelig årsaksrettet behandling som den enkelte pasient potensielt kan ha stor nytte av.

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

Avsender av faglig innspill:

Fagmedisinsk forening	Navn, stilling og arbeidsplass
Norsk forening for medisinsk genetikk, NFMG	Asbjørg Stray-Pedersen, MD PhD Overlege, Spesialist Medisinsk Genetikk, Forskningsgruppeleder Nyfødtscreeningen Nyfødtscreeningen, Barne- og ungdomsklinikken Oslo Universitetssykehus Rikshospitalet Postadr. Pb 4950 Nydalen, 0424 Oslo e-mail: asbjorg.stray-pedersen@ous-hf.no e-mail: astrayped@gmail.com mobiltlf: 48 12 52 34, Styreleder NFMG

Saksnummer 168-23 Oppsummering fra sekretariatet

ID2023_092 Magnetisk resonans (MR)-veiledet høy-intensitet fokusert ultralyd til behandling av intrakranielle tumorer, nevrodegenerativ sykdom og smerter relatert til metastaser i bein.

Kort om metoden fra forslaget:

- Forslagstiller er Hjernesvulstforeningen.
- Metoden er tenkt til tumorer og annet vev som ved hjelp av MR-veilede ultralydbølger med høy intensitet (MRgFUS) vil få økt sin temperatur og på den måten oppnå de effekter som ellers kun vil være mulig å oppnå gjennom kirurgiske metoder ved kraniotomi. Og for behandling av smertefremkallende metastaser i bein.
- Non-invasiv behandling som er velegnet for å unngå skade på omkringliggende nerver og annet kritisk hjernevev.
- Dagens tilbud er kirurgi.
- Utstyret bør primært anskaffes til universitetssykehus som i dag behandler slike pasienter kirurgisk. Etablere et kompetansesenter for avansert behandling av hjernesykdommer.
- Forventet effekt: utsette negativ utvikling av sykdommen og potensielt gi økt evne til aktiviteter i dagliglivet, økt livskvalitet og redusert behov for assistanse hos pasient.
- Forslagstiller skriver at utstyret er i bruk i Sverige.

Egnethetsvurdering fra Folkehelseinstituttet (vedlagt):

- MR brukes til å planlegge, veilede og overvåke behandlingen. Utstyret som kreves for høyintensiv fokusert ultralyd må dermed være kompatibel med allerede eksisterende MR-utstyr.
- Innvasjon: ikke-invasiv metode, ingen behov for kirurgiske inngrep, ingen strålebelastning.
- Forslagstiller opplyser om to produsenter/leverandører av utstyret – Exablate Neuro fra Insightec og Chongqing Haifu (vanskelig å finne informasjon om sistnevnte produsent da nettsidene delvis er på kinesisk). Det er uklart om det finnes flere produsenter.
- Metoden er tidligere metodevarslet og det ble i Bestillerforum 19.06.2023 gitt oppdrag om: *En hurtig metodevurdering gjennomføres ved Folkehelseinstituttet for MR-veiledet høyintensitets fokusert ultralyd til behandling av essensiell tremor og Parkinsons sykdom. Hvis produsent ikke kan levere dokumentasjonspakke i 2023 gjennomføres oppdraget som en fullstendig metodevurdering ([ID2023_047](#)).*

Folkehelseinstituttet har utarbeidet fire egnethetsvurderinger siden forslaget inneholder ulike indikasjoner. De har vært i kontakt med forslagstiller for å få klarhet i metoden og de ulike indikasjonene for bruk.

a. MR-veiledet fokusert høyintensiv ultralyd til behandling av intrakranielle svulster.

- Metodeprinsippet er å skape vevslesjon i hjernen ved å fokusere høyintensiv ultralyd inn mot et spesifikt punkt; dvs. en svulst, i hjernen. Hensikten er å behandle potensielt ikke-operable intrakranielle svulster spesifikt, på en ikke-invasiv måte, uten større påvirkning av omkringliggende vev.
- Utstyret fra Insightec er CE-merket og FDA-godkjent for behandling av enkelte nevrologiske sykdommer i hjernen, inkludert essensiell tremor og Parkinson sykdom, men trolig ikke for behandling av intrakranielle tumorer.

NYE METODER

- Det er vanskelig å gi et anslag over antall pasienter som kan være aktuelle for metoden. Det fremkommer imidlertid i forslaget at metoden først og fremst vil være et behandlingsalternativ for de som ikke kan behandles med konvensjonelle metoder, f.eks. grunnet plassering av tumoren. Se egnethetsvurderingen for flere opplysninger.
- Identifisert kun en systematisk oversikt og evidensbasert retningslinje som ikke spesifikt nevner MRgFUS, men nevner at det er for lite evidens for å anbefale bruke av metoden til behandling av intrakraniale tumorer.
- Identifisert tre pågående studier som undersøker sikkerhet ved bruk av metoden (Exablate) til behandling av gliom, metastatisk hjernekreft og godartede intrakraniale tumorer. Alle studiene er små og ingen er randomisert eller kontrollerte.
- Folkehelseinstituttets vurdering: Det virker å foreligge lite til inngenting av dokumentasjon om effekt og sikkerhet ved bruk av MR-veiledet høyintensiv fokusert ultralyd til behandling av intrakraniale tumorer, og det anbefales derfor ikke nasjonal vurdering av metoden.

b. MR-veiledet fokusert høyintensiv ultralyd til behandling av skjelettmastaser.

- Metodeprinsippet er å spesifikt ødelegge nervene i det ytterste beinlaget som er affisert med beinmetastaser, ved å sende høyintensitet ultralydbølger fokusert inn mot et spesifikt vevspunkt.
- Utstyret fra Insightec (Exablate body) er CE-merket og har «premarket approval» fra FDA for behandling av smerte ved beinmetastaser. Det er uklart om det foreligger flere produsenter.
- Det er vanskelig å gi et anslag over antall pasienter som kan være aktuelle for metoden. Se egnethetsvurderingen for flere opplysninger.
- Identifisert tre systematiske oversikter og metaanalyser for behandling av skjelettmastaser. Få av de inkluderte studiene var randomiserte og kontrollerte (RCT).
- Identifisert tre pågående studier som undersøker sikkerhet ved bruk av MRgFUS til behandling av smerter ved osteom (godartet svulst i bein) og skjelettmastaser. Alle tre studiene er RCT-er og estimert fullført i 2024.
- Folkehelseinstituttets vurdering: FHI anser det som mulig å gjennomføre en hurtig metodevurdering basert på dokumentasjonspakke fra produsent, ettersom metoden virker å være en «single technology assessment» (én produsent), utstyret er CE-merket for bruk til behandling av smerte ved skjelettmastaser og det ser ut til å finnes noe dokumentasjon på effekt og sikkerhet.

c. MR-veiledet fokusert ultralyd for å åpne blod hjernebarriere i behandling av nevrodegenerative sykdommer, som Alzheimer og ALS.

- Hensikten med metoden er å øke permeabiliteten i blod-hjernebarrieren slik at legemidler til behandling av f.eks. Alzheimer og ALS i større grad kan passere og slik gi bedre effekt.
- Metoden er ikke CE-merket eller FDA-godkjent for behandling av Alzheimer og ALS.
- I forslaget var det ikke spesifisert hvilke nevrodegenerative sykdommer som metoden ønskes vurdert for. I e-postkontakt fremkommer det at forslagstiller er interessert i bruk av metoden for å åpne blod-hjernebanen i behandling av Alzheimer sykdom og ALS. Dette skiller seg imidlertid noe fra metoden som er beskrevet i forslaget, da man ikke benytter høyintensiv ultralyd for å åpne blod-hjernebarrieren, men heller lavintensiv, lavfrekvent ultralyd. Derfor handler denne egnethetsvurderingen seg om MR-veiledet fokusert (lavintensiv) ultralyd.
- Metoden kan brukes sammen med ultralydkontrastmiddel (mikrobobler) for å øke permeabiliteten over blod-hjernebarrieren, som injiseres i pasienten før behandlingen starter.
- Det finnes andre produsenter av fokusert ultralydutstyr for å åpne blod-hjernebarrieren, men ingen av disse benytter MR.

NYE METODER

- Det er vanskelig å gi et anslag over antall pasienter som kan være aktuelle for metoden. Det fremkommer imidlertid i forslaget at metoden først og fremst vil være et behandlingsalternativ for de som ikke kan behandles med konvensjonelle metoder, f.eks. grunnet plassering av tumoren. Se egnethetsvurderingen for flere opplysninger.
- Det foreligger svært lite dokumentasjon på bruk av metoden på nåværende tidspunkt, og metoden virker å være under klinisk utprøving.
- Folkehelseinstituttets vurdering: Det virker å foreligge lite til ingenting av dokumentasjon for bruk av metoden og det anbefales derfor ikke nasjonal metodevurdering. Dersom det skulle komme mer dokumentasjon i form av kliniske studier, kan metoden eventuelt vurderes på nytt.

d. MR-veiledet fokusert ultralyd for å åpne blod hjernebarriere i behandling av intrakraniale svulster.

- Hensikten med metoden er å øke permeabiliteten i blod-hjernebarrieren slik at legemidler til behandling av intrakraniale svulster i større grad kan passere og slik gi bedre effekt.
- Metoden er ikke CE-merket og FDA-godkjent for behandling av intrakraniale tumorer.
- I e-postkontakt fremkommer det at forslagstiller er interessert i bruk av metoden for å åpne blod-hjernebanen i behandling av intrakraniale svulster, i tillegg til bruk av MR-veiledet høyintensiv fokusert ultralyd til direkte behandling av intrakraniale svulster (se egnethetsvurdering a). Derfor handler denne egnethetsvurderingen om MR-veiledet fokusert (lavintensiv) ultralyd for å åpne blod hjernebarrieren i behandling av intrakraniale svulster.
- Metoden kan brukes sammen med ultralydkontrastmiddel (mikrobobler) for å øke permeabiliteten over blod-hjernebarrieren, som injiseres i pasienten før behandlingen starter.
- Det finnes andre produsenter av fokusert ultralydutstyr for å åpne blod-hjernebarrieren, men ingen av disse benytter MR.
- Det er vanskelig å gi et anslag over antall pasienter som kan være aktuelle for metoden. Se egnethetsvurderingen for flere opplysninger.
- Det foreligger svært lite dokumentasjon på bruk av metoden på nåværende tidspunkt, og metoden virker å være under klinisk utprøving.
- Folkehelseinstituttets vurdering: Det virker å foreligge lite til ingen evidens for effekt og sikkerhet for bruk av metoden og det anbefales derfor ikke nasjonal metodevurdering. Dersom det skulle komme mer dokumentasjon i form av kliniske studier, kan metoden eventuelt vurderes på nytt.

Innspill – innspillene er vedlagt

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:

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

Innspill fra fagmedisinsk forening (FMF):

- 1 innspill (Norsk Nevrokirurgisk Forening).

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet: Kan være relevant for handlingsprogram hjernesvulster.

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): ☐ x
- Forslagsstiller har fylt ut punkt 18 nedenfor: «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av): ☐ x
- 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	Rolf J. Ledal
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Hjernesvulstforeningen
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	Rolf.ledal@hjernesvulst.no
Dato for innsending av forslag	06.09.2023

Opplysninger om metoden som foreslås

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

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

Høyintensiv ultralydbehandling av intrakranielle tumorer, nevrodegenerativ sykdom og smerter relatert til metastaser i bein. (MRgFUS)

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Med hjelp av MR-veiledete ultralydbølger med høy intensitet vil tumorer og annet vev som er målet for behandlingen få økt sin temperatur og på den måten vil en oppnå de effekter som ellers kun vil være mulig å oppnå gjennom kirurgiske metoder ved kraniotomi.

Behandling for smertefremkallende metastaser i bein.

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

Slik non-invasiv behandling er velegnet for å unngå skade på omkringliggende nerver og annet kritisk hjernevev. Noen pasienter har også høygradige hjernesvulster som ikke er mulig å nå ved ordinær kirurgi, og vil ellers kun motta stråling og cellegift. Dette vil ikke være tilstrekkelig for f.eks. glioblastompasienter med en tumor på et utilgjengelig sted.

For pasienter med nevrodegenerativ sykdom slik som Parkinson er dette også en metode som har vist seg å gi god effekt.

Det er også effekt for smertefremkallende metastaser i bein ved bruk av MRgFUS. Skjeldne skjelettdysplasier forventes også å ha effekt av slik behandling. Det er per i dag ikke noen effektiv behandling av f.eks. Fibrøs dysplasi som gir beinsmerter, etter det vi kjenner til.

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.*

Pasienter som ellers ikke har et behandlingstilbud eller som kun vil kunne motta behandling med sterkt invasive og potensielt farefulle metoder vil kunne få effektiv poliklinisk 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?)

Dagens tilbud er kirurgi som også medfører lengre rekonvalesensperioder.

6. Forslaget gjelder:	Ja	Nei
En metode som er aktuell for spesialisthelsetjenesten	☒	☐
En ny og innovativ metode	☒	☐
Et nytt bruksområde, eller en ny indikasjon for en etablert metode	☐	☒
En sammenligning mellom flere metoder	☐	☒
Er metoden tatt i bruk?	☐	☒
Hvis ja – metode er tatt i bruk i klinisk praksis	☐	☐
Hvis ja – metode er tatt i bruk innen forskning/utprøving	☐	☐
Revurdering/utfasing av en metode som er tatt i bruk i klinisk praksis	☒	☐

Eventuelle kommentarer til bruken av metoden:

Det forventes at ved bruk av denne metoden så kan andre og mer invasive metoder revideres eller utfases.

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

Legemiddel ☐

Medisinsk utstyr som er CE-merket* ☒

*Angi klassifisering og bruksområde:

Dette kan innhentes fra Vingmed i Sverige eller den norske avdelingen.

Medisinsk utstyr som ikke er CE-merket ☐

Prosedyre ☐

Screening ☐

- | | |
|---|-------------------------------------|
| Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud | ☒ |
| Organisatorisk oppsett av helsetjenesten | ☒ |
| Annet (beskriv) | ☒ |

Dette utstyret bør primært anskaffes til universitetssykehusene som i dag behandler slike pasienter kirurgisk. Vi ser ikke for oss at det er hensiktsmessig å anskaffe dette til samtlige ved oppstart, men gjerne slik at kapasiteten utnyttes fullt ut ved OUS og andre universitetssykehus som har et stort antall slike pasienter. Gjerne ved å etablere et kompetansesenter for avansert behandling av hjernesykdommer.

- | | | |
|--|-------------------------------------|-------------------------------------|
| 8. Finansieringsansvar | Ja | Nei |
| Har spesialisthelsetjenesten et finansieringsansvar for metoden i dag? | ☐ | ☒ |
| Vil spesialisthelsetjenesten kunne få finansieringsansvar for metoden? | ☒ | ☐ |

Eventuelle kommentarer:

Antatt kostnad for utstyret er ca. 35 MNOK.

- | | | |
|--|--------------------------|-------------------------------------|
| 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?))

Nevrokirurgi og nevrologi. Pårørende vil kunne oppleve en langt lettere hverdag med pasienter som i langt større grad kan fungere uten assistanse.

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

- | | |
|------------------------------|-------------------------------------|
| Klinisk effekt | ☒ |
| Sikkerhet/bivirkninger | ☒ |
| Kostnader/ressursbruk | ☒ |
| Kostnadseffektivitet | ☒ |
| Organisatoriske konsekvenser | ☐ |
| Etiske | ☒ |

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Fra sterkt invalidiserende til dødelig.

Forventet effekt

Utsette negativ utvikling av sykdommen og potensielt gi økt evne til aktiviteter i dagliglivet, økt livskvalitet og redusert behov for assistanse hos pasient.

Sikkerhet og bivirkninger

Non-invasiv metode som er ansett som trygg og ikke har kjente bivirkninger.

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Umulig for oss å anslå, da dette dreier seg om flere diagnosegrupper.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Redusert bruk av ressurser i helsetjenesten til en lav kostnad for utstyret. Dette vil slik vi ser det medføre at det frigjøres ressurser i form av kirurgisk kapasitet og sengeplasser.

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

https://mellanarkiv-offentlig.vgregion.se/alfresco/s/archive/stream/public/v1/source/available/sofia/su4372-1728378332-316/native/2015_82%20HTA-rapport%20MRgFUS.pdf
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35932269/>
<https://www.explorationpub.com/Journals/eds/Article/10089>
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5390565/>
<https://radiology.ucsf.edu/patient-care/sections/msk/MRgFUS-bone-metastases>

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

<https://www.vingmed.se/produkt/mrgfus-magnetic-resonance-guided-focused-ultrasound>
Chongqing Haifu (HIFU) Technology Company, Ltd. Insightec, Inc. US Hifu, LLC

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

Utstyret er i bruk i Sverige, i hvert fall, og vi legger til grunn at det er MT og CE-merket.

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 interessekonflikter.

Egnethetsvurdering

1. Status og oppsummering

ID2023_092a Magnetisk resonans (MR)-veiledet høyintensiv fokusert ultralyd til behandling av intrakraniale tumorer

1.1 Oppsummering

Forslag fra Rolf J. Ledal, ved Hjernesvulstforeningen, om MR-veiledet høyintensiv fokusert ultralyd til behandling av flere diagnoser. Denne egnethetsvurderingen har fokusert på behandling av intrakraniale tumorer. Metodeprinsippet er å skape vevslesjon i hjernen ved å fokusere høyintensiv ultralyd inn mot ett spesifikt punkt; dvs. en svulst, i hjernen. Hensikten er å behandle potensielt ikke-operable intrakraniale svulster spesifikt, på en ikke-invasiv måte, uten større påvirkning av omkringliggende vev. Det virker å foreligge svært lite dokumentasjon på bruk av metoden til behandling av intrakraniale tumorer.

Populasjon: Personer med intrakraniale tumorer, som ikke kan behandles med konvensjonelle metoder

Komparator: Placebo, standard behandling

Intervensjon: magnetisk resonansguidet fokusert høyintensiv ultralyd

Utfall: Tumorstørrelse, totaloverlevelse, progresjonsfri overlevelse, uønskede hendelser,

Forslag til fagekspert: nevrologer, nevrokirurger, onkologer

1.2 Metodetype

Velg metodetype

Det er uklart for oss om denne metoden skal klassifiseres som et medisinsk utstyr eller en prosedyre.

1.3 Fagområde

Hovedområde:

1: Kreftsykdommer

2: Velg fagområde

3: Velg fagområde

Underområde:

Kreft i sentralnervesystemet

1.4 Tagger/søkeord

- ☐ Tilhørende diagnostikk
- ☐ Genterapi
- ☐ Medisinsk stråling
- ☐ Vaksine

1.5 Status for godkjenning

- ☐ Markedsføringstillatelse
- ☒ FDA godkjenning
- ☒ CE-merking

Kommentar:

CE-merket for behandling av nevrologiske sykdommer i hjernen, som f.eks. essensiell tremor. Uklart om dette også gjelder for intrakraniale svulster.

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: Metoden virker å være i bruk i Finland, til behandling av Parkinson og essensiell tremor. Uklart om andre land har tatt i bruk metoden

1.8 Bestillingsanbefaling

1: ☐ Fullstendig metodevurdering

- ☐ Effekt
- ☐ Helseøkonomi
- ☐ Etikk
- ☐ Sikkerhet
- ☐ Organisasjon
- ☐ Jus

2: ☐ Hurtig metodevurdering baseres på dokumentasjonspakke fra produsent

3: ☐ Forenklet metodevurdering

- A: ☐ Effekt, sikkerhet og helseøkonomi
- B: ☐ Effekt og sikkerhet
- C: ☐ Helseøkonomi
- D: ☐ Kartlegging

Kommentar: Det virker å foreligge lite til ingenting av dokumentasjon om effekt og sikkerhet ved bruk av MR-veiledet høyintensiv fokusert ultralyd til behandling av intrakraniale tumorer, og det anbefales derfor ikke nasjonal vurdering av metoden.

2. Punktoppsummering

ID2023_092a Magnetisk resonans (MR)-veiledet høyintensiv fokusert ultralyd til behandling av intrakraniale tumorer

2.1 Om metoden

- Innsendt forslag omhandler bruk av magnetisk resonans (MR)-veiledet høyintensiv fokusert ultralyd (MRgFUS) til behandling av intrakraniale svulster
- Metodeprinsipp: danne en spesifikk vevsskade i intrakraniale tumorer ved å sende høyintensiv ultralydbølger fokusert inn mot et spesifikt vevspunkt (svulst) i hjernen. MR brukes til å planlegge, veilede og overvåke behandlingen
- Metoden består av mye utstyr, bl.a. hjelmsystem med ultralydtransdusere, kjølesystem, og operatørkonsoll.
- Metoden er CE-merket og FDA-godkjent for behandling av essensiell tremor, men trolig ikke for behandling av intrakraniale tumorer
- Innovasjon: ikke-invasiv metode, ingen behov for kirurgiske inngrep, ingen strålebelastning, kan behandle svulster som ellers ikke kan behandles kirurgisk
- Risiko: trolig liknende som ved behandling av essensiell tremor (ubalanse, gangforstyrrelse, nummenhet, og muskelsvakhet)

2.2 Om dokumentasjonsgrunnlaget

- Vi identifiserte kun én systematisk oversikt og evidensbasert retningslinje som ikke spesifikt nevner *MR-veiledet* høyintensiv fokusert ultralyd, men nevner at det er for lite evidens for å anbefale bruk av høyintensiv fokusert ultralyd til behandling av intrakraniale tumorer.
- Metoden er tidligere varslet i 2016, og oppdatert i 2019 og 2023, da til behandling av essensiell tremor og Parkinsons sykdom ([ID2016_007](#), [ID2023_047](#)). Basert på siste oppdatering av varslet, ble det i juni 2023 gitt oppdrag om hurtig metodevurdering av metoden til behandling av essensiell tremor og Parkinson.
- Vi identifiserte tre pågående studier som undersøker sikkerhet ved bruk av metoden (Exablate) til behandling av gliom, metastatisk hjernekreft, og godartete intrakraniale tumorer. Alle studiene er små, og ingen er randomiserte eller kontrollerte.

2.3 Om helseøkonomi

- Forslagstiller viser til investeringskostnader på ca. 35 millioner norske kroner for innkjøp av utstyr. I tillegg til investeringskostnader vil det komme driftskostnader til hver enkel prosedyre. Per i dag koster en MR caput ca. 5600 NOK. Det er usikkert hvor store merkostnader knyttet til bruk av HIFU som vil komme i tillegg.
- En tidligere svensk metodevurdering av MR-veiledet høyintensiv fokusert ultralyd for en annen indikasjon antyde investeringskostnader på 40 MSEK (40,3 MNOK) og kostnad per pasient på ca. 48 400 NOK (1). Om det ikke finnes dokumentasjon på effekt vil det ikke være mulig å sette disse økonomiske konsekvenser i kontekst av potensielle helsegevinster. Omfanget av pasientgrunnlaget er ikke kjent for oss.

2.4 Om bestillingsanbefaling

- Det virker som om Insightec er eneste tilbyder av teknologien («single technology»)
- Metoden er CE-merket for behandling av nevrologiske sykdommer i hjernen, som f.eks. essensiell tremor.
- Det foreligger lite dokumentasjon for bruk av metoden til behandling av intrakraniale tumorer
- Basert på overnevnte punkter anbefales det ikke nasjonal vurdering av MR-veiledet høyintensiv fokusert ultralyd til behandling av intrakraniale tumorer.

3. Beskrivelse av metoden

ID2023_092a Magnetisk resonans (MR)-veiledet høyintensiv fokusert ultralyd til behandling av intrakraniale tumorer

Generisk navn	Magnetisk resonansveiledet høyintensiv fokusert ultralyd
Produktnavn	Exablate Neuro,
Produsenter	Insightec, Chongqing Haifu (HIFU) Technology Company?

3.1 Beskrivelse av metoden

Status og prinsipp for metode

Metoden i innsendt forslag er foreslått av Rolf J. Ledal, ved Hjernesvulstforeningen, og omhandler bruk av magnetisk resonans-veiledet høyintensiv fokusert ultralyd (MRgFUS) til behandling av flere ulike indikasjoner. Denne egnethetsvurderingen tar for seg bruk av foreslått metode til behandling av intrakraniale tumorer.

Prinsippet for metoden er å danne en spesifikk vevsskade (lesjon) ved å sende høyintensiv ultralydbølger (650 KHz) fokusert inn mot et spesifikt vevspunkt (2;3). Når alle ultralydbølgene konvergerer i ett samlet punkt, varmes dette vevet opp og fører til celledød (3). I denne egnethetsvurderingen er hensikten med metoden å behandle intrakraniale svulster. Magnetisk resonans (MR) er en viktig del av metoden, og brukes til å planlegge, veilede og overvåke behandlingen (3;4). Utstyret som kreves for høyintensiv fokusert ultralyd må dermed være kompatibelt med (eventuelt) allerede eksisterende MR-utstyr.

Forslagsstiller opplyser om to produsenter/leverandører av utstyret, hhv Vingmed, som er leverandør av Exablate Neuro fra Insightec i Israel (2), og Chongqing Haifu (HIFU) Technology Company fra Kina (5). Det er vanskelig å finne informasjon om sistnevnte produsent, da sidene delvis er på kinesisk. Det er uklart om det også finnes flere produsenter enn det som er opplyst av forslagsstiller. Ifølge produktbladet til Insightec består Exablate Neuro-utstyret (til behandling av essensiell tremor) av følgende (se også bilder under) (4):

- Hjelmsystem: inneholder hjelmformet fokusert ultralydtransduser med 1024 transdusere (ultralydprober) (*bilde 1* og *3*). Hjelmsystemet er festet til MR-benken, og festes til pasientens hode bl.a. ved hjelp av en stereotaktisk ramme (*bilde 2*). Systemet inneholder også en kjøleenhet, som kjøler ned pasientens skalle under behandlingen.
- Front-end enhet: programmerbar modul som former og driver den akustiske strålen, i tillegg til vannkjølesystem (*bilde 4*)
- Lagring- og transporttralle: for oppbevaring og transport av hjelmsystemet (*bilde 5*)
- Utstyrsskap: inneholder elektriske og elektroniske komponenter som kontrollerer systemet (*bilde 6*)
- Operatørkonsoll: arbeidsstasjon for planlegging og overvåkning av behandlingen (*bilde 7*)
- Avkjølingsenhet: forsyner Front-end-enheten med bl.a. kjølevæske for nedkjøling av pasientens skalle (*bilde 8*)

Exablate Neuro-utstyret fra Insightec er CE-merket og godkjent av FDA for behandling av enkelte nevrologiske sykdommer i hjernen, inkludert essensiell tremor og Parkinson sykdom. Det virker ikke som om utstyret er CE-merket eller har FDA-godkjenning for behandling av intrakraniale tumorer.

OBS! All informasjon om metoden er i stor grad hentet fra Insightec sine nettsider om Exablate neuro til behandling av essensiell tremor. Det antas at den tekniske informasjonen er overførbar til behandling av intrakraniale svulster.

Potensiell nytte	Innovasjonen ligger i at behandlingen er en ikke-invasiv metode, som ikke krever noen former for kirurgisk inngrep (3). Behandlingen gir heller ingen strålebelastning. Metoden skal behandle målvevet spesifikt, og i stor grad unngå skader på omkringliggende vev (2;3). Insightec oppgir at Exablate neuro har en presisjon på <1 mm (2). Ifølge forslagsstiller vil denne metoden også gjøre det mulig å behandle intrakraniale svulster hvis lokasjon i hjernen er utilgjengelig for kirurgisk inngrep. Til behandling av essensiell tremor virker metoden å utføres poliklinisk, mens pasienten er våken (3). Det er uklart om dette også er tilfelle om metoden skal brukes til behandling av intrakraniale tumorer. Ifølge forslagsstiller vil innføring av denne metoden også kunne føre til frigitte ressurser i form av kirurgisk kapasitet og sengeplasser.
Sikkerhetsaspekter og risikoforhold	Det er uklart hvilke bivirkninger og uønskede hendelser som kan oppstå ved bruk av MRgFUS i behandling av intrakraniale svulster. For behandling ved essensiell tremor med Exablate neuro, oppgir Insightec at de vanligste uønskede hendelsene rapportert i Insightec-sponsede studier var ubalanse, gangforstyrrelse, nummenhet, og hodepine (6). De vanligste komplikasjonene som vedvarte tre år etter behandling, var rapportert å være bl.a. ubalanse, gangforstyrrelse, nummenhet, og muskelsvakhet (6).
Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag	Intrakraniale svulster betegner alle typer tumorer som befinner seg inne i hodeskallen, enten de er godartede eller ondartede, primære eller sekundære (7). Primære intrakraniale svulster oppstår i hjernen, mens sekundære intrakraniale svulster har spredd seg til hjernen fra kreft i et annet organ (7). Ondartede intrakraniale svulster vokser raskere og infiltrerer omkringliggende vev i større grad enn godartede svulster (7). Symptomer avhenger av hvilket område i hjernen svulsten vokser, men kan inkludere epilepsi, hodepine, taleforstyrrelser, muskelsvekkelse, ustøhet, og personlighetsforandringer (7). Forslagsstiller har ikke oppgitt anslag for hvor mange pasienter metoden kan være aktuell for, da metoden foreslås til behandling av flere ulike diagnoser (nevrodegenerative sykdommer og beinmetastaser, i tillegg til intrakraniale tumorer). I en artikkel fra 2003 oppgis det imidlertid at insidenstall for primære intrakraniale svulster ligger på 7,5 – 12,3 per 100 000 per år for voksne, hvilket tilsvarer mellom 375 og 615 nye tilfeller hos voksne hvert år (8). Videre opplyses det om at 20-40% av pasienter med ekstrakranial primær malign tumor, får én eller flere hjernemetastaser (8). Metastaser i hjernen har som regel opphav i kreftsvulster som utgår fra epitel (karsinomer), vanligvis lungekreft, brystkreft, melanom, nyrekreft, tarmkreft og gynekologisk kreft (7). I 2022 fikk i underkant av 20 000 personer disse typene kreft (9). Dersom 20-40 % av personene med disse typene kreft får hjernemetastaser, vil dette tilsvare ca. 4000-8000 personer hvert år. Man kan likevel anta at ikke alle personer med intrakraniale tumorer, enten det er primære eller sekundære, godartede eller ondartede, kommer til å være aktuelle for behandling med MR-veiledet høyintensiv fokusert ultralyd, og det er vanskelig å gi et estimat. Det fremkommer imidlertid i metodeforslaget at metoden kanskje først og fremst vil være et behandlingsalternativ for personer som ikke kan behandles med konvensjonelle metoder, f.eks. grunnet plassering av tumoren.
Dagens behandling	Behandling av intrakraniale tumorer avhenger både av svulsten (inkludert type, hissighet, beliggenhet, og størrelse) og pasienten (alder, og allmenntilstand) (10). Konvensjonell behandling av hjernekreft inkluderer kirurgi, stråleterapi og cellegift (7;10) Ved kirurgi fjernes svulsten i den grad det er mulig (7;10). I noen tilfeller vokser svulsten i et område som ikke er tilgjengelig for kirurgisk inngrep, og/eller den har vokst inn i friskt hjernevev og kan dermed ikke fjernes fullstendig (7;10). Intrakraniale tumorer kan også behandles med ulike typer stråleterapi, og eller cellegift. Blod-hjernebarrieren vil normalt sett hindre cellegift i å passere over i blod i normalt hjernevev (10). Denne barrieren kan imidlertid være svekket i svulstvev, og cellegift kan dermed passere over til svulsten (10).

Kommentar fra SLV ved Companion Diagnostics	<i>Ikke aktuelt</i>
--	---------------------

3.2 Referanser

1. Corneliussen O, Björk-Eriksson T, Daxberg E-L, Fhager A, Persson J, Pettersson J, et al. Transcranial Magnetic Resonance Guided Focused Ultrasound Treatment of Essential Tremor, Neuropathic Pain and Parkinson's Disease [Metodevurdering]. Sverige: Västra Götalandsregionen; 2015. 2015:82. Tilgjengelig fra: https://mellanarkiv-offentlig.vgregion.se/alfresco/s/archive/stream/public/v1/source/available/sofia/su4372-1728378332-316/native/2015_82%20HTA-rapport%20MRgFUS.pdf
2. Insightec. Exablate neuro [Nettside]. Insightec [lest 25.09.2023]. Tilgjengelig fra: <https://insightec.com/global/healthcare-professionals/exablate-neuro/>
3. Insightec. Essential tremor [Nettside]. Insightec [lest 28.09.2023]. Tilgjengelig fra: <https://insightec.com/global/patients/essential-tremor-treatment/>
4. Insightec. Exablate Neuro Data sheet [Produktblad]. Insightec; 2020. Tilgjengelig fra: <https://staticcdn.insightec.com/files/2021/08/Exablate-Neuro-Platform-Datasheet-PUB41004616-NA-Rev1.pdf>
5. Chongqing Haifu Technology Company. Haifu [Nettside]. Kina [lest 26.09.2023]. Tilgjengelig fra: <http://www.haifumedical.com/>
6. Insightec. Safety information [Nettside]. Insightec [lest 28.09.2023]. Tilgjengelig fra: <https://insightec.com/safety-information/>
7. Roald B, Solheim O. Hjernesvulst [Nettside]. Norge: Store norske leksikon [oppdatert 22.08.2023; lest 29.09.2023]. Tilgjengelig fra: <https://snl.no/hjernesvulst>
8. Helseth E, Meling T, Lunder T, Lote K, Unsgård G, Kloster R, et al. Intrakraniale svulster hos voksne. Tidsskr Nor Legeforen 2003;(4):456-61.
9. Cancer Registry of Norway. Cancer in Norway 2022 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway [Rapport]. Oslo Cancer Registry of Norway 2023. Tilgjengelig fra: <https://www.kreftregisteret.no/Temasider/om-kreft/>
10. Kreftforeningen. Hjernesvulst hos voksne [Nettside]. Norge: Kreftforeningen [oppdatert 11.08.2023; lest 02.10.2023]. Tilgjengelig fra: <https://kreftforeningen.no/om-kreft/kreftformer/hjernesvulst/>

Komponenter som inngår i Exablate Neuro fra Insightec (4).



Bilde 1: Hjelmsystem. Inkluderer hjelmformet fokusert ultralyd transduser på et mekanisk posisjoneringsenhet. Festes til MR-benken.



Bilde 2: Stereotaktisk ramme. Bidrar til å holde pasientene immobilisert under prosedyren.



Bilde 3: Fokusert ultralydtransduser. Er plassert i hjelmsystemet.



Bilde 4: Front-end-enhet. Inneholder programmerbar modul som former og driver den akustiske strålen, i tillegg til vannkjølesystem for å avkjøle pasientens skalle under prosedyren..



Bilde 5: Lagrings- og transporttralle. Sørger for trygg transport og docking av hjelmsystemet, og lagring av transuseren når den ikke er i bruk.



Bilde 6: Utstyrsskap. Inneholder elektriske og elektroniske komponenter som kontrollerer systemet. Installerer i MR-utstyrssrommet.



Bilde 7: Operatørkonsoll. Arbeidsstasjon for planlegging og overvåkning av behandlingen. Plasseres på MR-kontrollrommet.



Bilde 8: Avkjølingsenhet. Forsyner Front-end-enheten med kjølevæske og vakuumledninger for å kjøle forsterkerne og avgasse vanngrensesnittet som bidrar til å kjøle ned pasientens skalle.

4. Dokumentasjonsgrunnlag

ID2023_092a Magnetisk resonans (MR)-veiledet høyintensiv fokusert ultralyd til behandling av intrakraniale tumorer

4.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det er ikke gjort et systematisk litteratursøk etter primærstudier for bruk av MR-veiledet høyintensiv fokusert ultralyd til behandling av intrakraniale tumorer. Vi har identifisert tre pågående studier hvor det hovedsakelig studeres uønskede hendelser ved bruk av metoden til behandling av gliom eller metastatisk hjernekreft, men studiene er svært små og ikke-randomiserte eller kontrollerte.

4.2 Pågående kliniske studier

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer	Tidsperspektiv resultater
Gliom eller metastatisk hjernekreft, 18-75 år, n=10	ExAblate MR Guided Focused Ultrasound	Ingen	Uønskede hendelser	NCT01473485	2022 Status: ukjent
Metastatisk hjernekreft, 18-70 år, n=10	ExAblate MR Guided Focused Ultrasound	Ingen	Uønskede hendelser	NCT00147056	2022 Status: ukjent
Benign intrakranial tumor, 8-22 år, n=10	ExAblate 4000 system	Ingen	Uønskede hendelser, tumorvolum	NCT03028246	2023 Status: recruiting

4.3 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	Vi har ikke identifisert noen nasjonale metodevurderinger eller lokale minimetodevurderinger som omhandler MR-veiledet høyintensiv fokusert ultralyd til behandling av intrakraniale tumorer. Det er imidlertid et pågående arbeid med en hurtig metodevurdering av MR-veiledet høyintensiv fokusert ultralyd til behandling av essensiell tremor og Parkinson sykdom, etter oppdatert metodevarsel (ID2023_047). Vi har også identifisert en minimetodevurdering (2015) fra Oslo Universitetssykehus som omhandler bruk av høyintensiv fokusert ultralyd til behandling av prostatakreft (11). Selv om denne metoden ikke er identisk med MR-veiledet høyintensiv fokusert ultralyd til behandling av intrakraniale tumorer, er behandlingsprinsippet det samme, og den brukes i Norge. Minimetodevurderingen ble gjennomført som ledd i prosess med oppgradering av eksisterende utstyr (11).
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	Vi har ikke identifisert noen internasjonale metodevurderinger som omhandler MR-veiledet høyintensiv fokusert ultralyd til behandling av intrakraniale tumorer. Vi har identifisert én systematisk oversikt og evidensbasert retningslinje (2019) fra Canada som undersøker tilgjengelig evidens for kommende behandlingsmuligheter for metastatiske tumorer i hjernen (12). <i>MR-veiledet</i> høyintensiv fokusert ultralyd er ikke nevnt, men det nevnes at det er for lite evidens til å anbefale bruk av høyintensiv fokusert ultralyd (forkortet HIFU).
Metodevarsel	MR-veiledet høyintensiv fokusert ultralyd er tidligere varslet i 2016, da for behandling av essensiell tremor, nevropatiske smerter (nevralgi) og Parkinsons sykdom (13). Varslet ble oppdatert i 2019, og igjen i 2023 (ID2016_007, ID2023_047), og etter møte i Bestillerforum 16. juni 2023 ble det gitt et nasjonalt oppdrag om hurtigmetodevurdering for indikasjonene essensiell tremor og Parkinsons sykdom (13). Oppdraget omgjøres til en fullstendig metodevurdering dersom leverandør ikke kan levere dokumentasjonspakke (13).

Publikasjoner ved revurdering	<i>Ikke relevant</i>
4.5 Referanser	

11. Borge V. Focal One HIFU [Minimetodevurdering]. Norge: Oslo Universitetssykehus; Folkehelseinstituttet; 2015. Tilgjengelig fra: <https://www.minimetodevurdering.no/minimetodevurdering/?id=121756>
12. Elder JB, Nahed BV, Linskey ME, Olson JJ. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on the Role of Emerging and Investigational Therapies for the Treatment of Adults With Metastatic Brain Tumors. *Neurosurgery* 2019;84(3):E201-e3. DOI: 10.1093/neuros/nyy547
13. Nye metoder. Magnetisk resonans (MR)-veiledet høy-intensitet fokusert ultralyd [Nettside]. Norge: Nye metoder [lest 03.10.2023]. Tilgjengelig fra: <https://nyemetoder.no/metoder/magnetisk-resonans-mr-veiledet-hoy-intensitet-fokusert-ultralyd>

5. Versjonslogg

ID2023_092a Magnetisk resonans (MR)-veiledet høyintensiv fokusert ultralyd til behandling av intrakraniale tumorer

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
24.10.2023	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.

Egnethetsvurdering

1. Status og oppsummering

ID2023_092b Magnetisk resonans (MR)-veiledet høyintensiv fokusert ultralyd til behandling av smerter ved skjelettmetastaser

1.1 Oppsummering

Forslag fra Rolf J. Ledal, ved Hjernesvulstforeningen, om MR-veiledet høyintensiv fokusert ultralyd til behandling av flere diagnoser. Denne egnethetsvurderingen omhandler behandling av smerte ved skjelettmetastaser. Metodeprinsippet er å spesifikt ødelegge nervene i det ytterste beinlaget som er affisert med beinmetastaser, ved å sende høyintensitet ultralydbølger fokusert inn mot et spesifikt vevspunkt. Det virker å foreligge noe dokumentasjon i form av systematisk oversikter og RCTer, både pågående og publiserte.

Populasjon: personer med skjelettmetastaser

Komparator: standard behandling, medikamentell behandling, strålebehandling

Intervensjon: MR-veiledet høyintensitet fokusert ultralyd

Utfall: reduksjon av smerte, uønskede hendelser, overlevelse?

Forslag til fagekspert: onkologer

Forslag til fagforeninger:

1.2 Metodetype

Velg metodetype

Det er uklart for oss om denne metoden skal klassifiseres som et medisinsk utstyr eller en prosedyre.

1.3 Fagområde

Hovedområde:
1: Kreftsykdommer
2: Velg fagområde
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

Kommentar:

Insightec fikk CE-merking for Exablate Body i 2009 for behandling av smerte ved beinmetastaser

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: Metoden brukes i flere land i verden, inkludert i Europa (bl.a. Finland), USA, Canada og Japan.

1.8 Bestillingsanbefaling

1: ☐ Fullstendig metodevurdering

☐ Effekt
☐ Sikkerhet
☐ Helseøkonomi
☐ Organisasjon
☐ Etikk
☐ Jus

2: ☒ Hurtig metodevurdering baseres på dokumentasjonspakke fra produsent

3: ☐ Forenklet metodevurdering

A: ☐ Effekt, sikkerhet og helseøkonomi
B: ☐ Effekt og sikkerhet
C: ☐ Helseøkonomi
D: ☐ Kartlegging

Kommentar: FHI anser det som mulig å gjennomføre en hurtig metodevurdering basert på dokumentasjonspakke fra produsent, ettersom metoden virker å være en «single technology assessment» (én produsent), utstyret er CE-merket for bruk til behandling av smerte ved skjelettmetastaser, og det virker å finnes noe dokumentasjon på effekt og sikkerhet.

2. Punktoppsummering

ID2023_092b Magnetisk resonans (MR)-veiledet høyintensiv fokusert ultralyd til behandling av smerter ved skjelettmetastaser

2.1 Om metoden

- Innsendt forslag omhandler bruk av magnetisk resonans (MR)-veiledet høyintensitet fokusert ultralyd (MRgFUS) til behandling av smerte ved skjelettmetastaser
- Metodeprinsipp: danne en spesifikt ødelegge nervene i det ytterste beinlaget som er affisert med beinmetastaser, ved å sende høyintensitet ultralydbølger fokusert inn mot et spesifikt vevspunkt. MR brukes til å planlegge, veilede og overvåke behandlingen.
- Utstyret fra Insightec (Exablate Body) er CE-merket og har «premarket approval» fra FDA for behandling av smerte ved beinmetastaser. Det er uklart om det foreligger flere produsenter enn Insightec
- Innovasjon: ikke-invasiv metode, ingen behov for kirurgiske inngrep, ingen strålebelastning
- Korttidsrisiko: smerte og ubehag relatert til ultralydbehandlingen, brannskår i hud, dyp venetrombose, blod i urin, infeksjon i nyre og blære
- Langtidsrisiko (>2 uker etter behandling): arrdannelse, nummenhet, muskelsvakhet, beinfraktur

2.2 Om dokumentasjonsgrunnlaget

- Vi har identifisert tre systematiske oversikter og metaanalyser for behandling av skjelettmetastaser (2019 og 2021). Få av de inkluderte studiene var randomiserte og kontrollerte (RCT).
- Metoden er tidligere varslet i 2016, og oppdatert i 2019 og 2023, da til behandling av essensiell tremor og Parkinsons sykdom ([ID2016_007](#), [ID2023_047](#)). Basert på siste oppdatering av varslet, ble det i juni 2023 gitt oppdrag om hurtig metodevurdering av metoden til behandling av essensiell tremor og Parkinson.
- Vi identifiserte tre pågående studier som undersøker sikkerhet ved bruk av MR-veiledet høyintensiv fokusert ultralyd til behandling av smerter ved osteom (godartet svulst i bein) og skjelettmetastaser. Alle tre studiene er RCTer, og er estimert å fullføres i 2024.

2.3 Om helseøkonomi

- Forslagstiller viser til investeringskostnader på ca. 35 millioner norske kroner for innkjøp av utstyr. I tillegg til investeringskostnader vil det komme driftskostnader til hver enkel prosedyre. Per i dag koster en MR caput ca. 5600 NOK. Det er usikkert hvor store merkostnader knyttet til bruk av HIFU som vil komme i tillegg.
- En tidligere svensk metodevurdering av MR-veiledet høyintensitet fokusert ultralyd for en annen indikasjon antyde investeringskostnader på 40 MSEK (40,3 MNOK) og kostnad per pasient på ca. 48 400 NOK (1). En helseøkonomisk vurdering vil kunne avdekke disse kostnadene i lys av helseeffekter og vil kunne sammenligne disse med kostnader og gevinster knyttet til relevante komparatorer i norsk kontekst.

2.4 Om bestillingsanbefaling

- Det virker som om Insightec er eneste tilbyder av teknologien («single technology»)
- Metoden er CE-merket og har «premarket approval» fra FDA for behandling av smerte ved beinmetastaser
- Det foreligger noe dokumentasjon for bruk av metoden til behandling av smerte ved beinmetastaser
- Basert på overnevnte punkter kan det eventuelt gjøres en hurtig metodevurdering basert på dokumentasjonspakke fra produsent.

3. Beskrivelse av metoden

ID2023_092b Magnetisk resonans (MR)-veiledet høyintensiv fokusert ultralyd til behandling av smerter ved skjelettmetastaser

Generisk navn	Magnetisk resonansveiledet høyintensiv fokusert ultralyd
Produktnavn	Exablate Body
Produsenter	Insightec, Chongqing Haifu (HIFU) Technology Company?

3.1 Beskrivelse av metoden

Status og prinsipp for metode	Metoden i innsendt forslag er foreslått av Rolf J. Ledal, ved Hjernesvulstforeningen, og omhandler bruk av magnetisk resonans-veiledet høyintensiv fokusert ultralyd (MRgFUS) til behandling av flere ulike indikasjoner. Denne egnethetsvurderingen tar for seg bruk av foreslått metode til behandling av smerte ved beinmetastaser. Prinsippet for metoden er å danne en spesifikk vevsskade (lesjon) ved å sende høyintensitet ultralydbølger fokusert inn mot et spesifikt vevspunkt (2;3). Når alle ultralydbølgene konvergerer i ett samlet punkt, varmes dette vevet opp til over 60 °C som fører til celledød (2;3). Magnetisk resonans (MR) er en viktig del av metoden, og brukes til å planlegge, veilede og overvåke behandlingen (2;3). Utstyret som kreves for høyintensitet fokusert ultralyd må dermed være kompatibelt med (eventuelt) allerede eksisterende MR-utstyr. I denne egnethetsvurderingen er hensikten å behandle smerter ved å benytte foreslått metode til å spesifikt ødelegge nervene i det ytterste beinlaget som er affisert. Forslagsstiller opplyser om to produsenter/leverandører av utstyret, hhv Vingmed, som er leverandør av Exablate Body fra Insightec i Israel (4), og Chongqing Haifu (HIFU) Technology Company fra Kina (5). Det er vanskelig å finne informasjon om sistnevnte produsent, da sidene delvis er på kinesisk. Det er uklart om det også finnes flere produsenter enn det som er opplyst av forslagsstiller. Det virker som at Exablate Body har CE-merking og er godkjent for (bl.a.) behandling av beinmetastaser og beindenervasjon for lokal behandling av ondartede og godartede primære og sekundære beintumorer (6). I tillegg har Exablate Body «premarket approval» fra 2012 for smertepalliativ behandling av metastatisk beintumorer (7).
Potensiell nytte	Innovasjonen ligger i at behandlingen er en ikke-invasiv metode, som ikke krever noen former for kirurgisk inngrep (2). Behandlingen gir heller ingen strålebelastning. Metoden skal behandle målvevet spesifikt, og i stor grad unngå skader på omkringliggende vev (2;3). Det virker som om behandlingen kan utføres mens pasienten er våken (2).
Sikkerhetsaspekter og risikoforhold	Det oppgis at de vanligste potensielle bivirkningene assosiert med MR-veiledet høyintensiv fokusert ultralyd involverer følgende: smerte og ubehag relatert til ultralydbehandlingen, smerte etter behandlingen, brannsårlår både milde og opp til 2. og 3. grads forbrenning, dyp venetrombose, blod i urin, infeksjon i blære eller nyre (3). Alle disse er som regel forbigående (3). Langtidsrisiko, over to uker etter behandling: arrdannelse etter brannsårlår, nummenhet, muskelsvakhet, sensorisk tap, beinfraktur dersom beinmetastaser har svekket bein før behandling (3).
Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag	Knokkelsvulster deles inn i primære svulster som først oppstår i beinvevet, og sekundære svulster som har spredd seg (metastasert) til skjelettet fra opprinnelsessted (8). Hos voksne skyldes skjelettsvulster hovedsakelig metastasert kreft (sekundære svulster), mens primære knokkelsvulster er sjelden (8). I 2022 fikk kun 67 personer diagnostisert primær beinkreft i Norge (9). Metastaserte beinsvulster (sekundære svulster) oppstår oftest fra kreft i bl.a. bryst, prostata, og lunge (10;11). Vanligvis utvikles skjelettmetastaser i sentrale deler av skjelettet, som f.eks. i ryggrad, bekken, ribbein, og proksimale deler av femur (lårbein) og

	humerus (overarmsbein) (11). Mange skjelettmetastaser gir ingen eller få symptomer, men vanligste symptom er smerte, samt patologisk fraktur, hyperkalsemi og kompresjonsbrudd i rygg (10-12). Skjelettmetastaser utvikles ofte sent i kreftforløpet og er assosiert med dårligere prognose, selv om median levetid kan være flere år (11). Fjernmetastaserende kreft i bryst og prostata hadde 5 års overlevelse i 2018-2022 på henholdsvis 39,1 % og 46,6 % (9). Det er vanskelig å estimere hvor mange pasienter som kan være aktuelle for behandling av skjelettmetastaser med MR-veiledet høyintensiv fokusert ultralyd. Ifølge metodeboka.no, vil ca. 50 % av alle personer med bryst-, prostata-, og lungekreft få skjelettmetastaser (11). I 2022 fikk i overkant av 13 000 personer i Norge diagnostisert kreft i bryst, prostata eller lunge (9), hvorav 50 % er ca. 6500 personer. Det er uklart om alle personer med skjelettmetastaser vil være aktuelle for behandling med MR-veiledet høyintensiv fokusert ultralyd, eller om det vil dreie seg om en mindre andel gitt spesifikke kriterier.
Dagens behandling	Strategi for behandling av skjelettmetastaser er å få kontroll på smerte, gjenopprette funksjon, og redusere risiko for skjelettrelaterte hendelser (12). Farmakologisk behandling inkluderer smertestillende legemidler, i tillegg til osteoklasthemmende legemidler som bisfosfonater og denosumab, og cytostatikabehandling (12). I tillegg kommer ikke-farmakologisk behandling som stråleterapi og kirurgi (11;12).
Kommentar fra SLV ved Companion Diagnostics	<i>Ikke aktuelt</i>

3.2 Referanser

1. Corneliussen O, Björk-Eriksson T, Daxberg E-L, Fhager A, Persson J, Pettersson J, et al. Transcranial Magnetic Resonance Guided Focused Ultrasound Treatment of Essential Tremor, Neuropathic Pain and Parkinson's Disease [Metodevurdering]. Sverige: Västra Götalandsregionen; 2015. 2015:82. Tilgjengelig fra: https://mellanarkiv-offentlig.vgregion.se/alfresco/s/archive/stream/public/v1/source/available/sofia/su4372-1728378332-316/native/2015_82%20HTA-rapport%20MRgFUS.pdf
2. Insightec. Exablate body [Nettside]. Insightec [lest 10.10.2023]. Tilgjengelig fra: <https://insightec.com/global/healthcare-professionals/exablate-body/>
3. Insightec. Pain Palliation of Bone Metastases [Nettside]. Insightec [lest 10.10.2023]. Tilgjengelig fra: <https://insightec.com/global/patients/pain-palliation-of-bone-metastases-treatment/>
4. Insightec. Exablate neuro [Nettside]. Insightec [lest 25.09.2023]. Tilgjengelig fra: <https://insightec.com/global/healthcare-professionals/exablate-neuro/>
5. Chongqing Haifu Technology Company. Haifu [Nettside]. Kina [lest 26.09.2023]. Tilgjengelig fra: <http://www.haifumedical.com/>
6. Insightec. Regulatory Approvals [Nettside]. Insightec [lest 11.10.2023]. Tilgjengelig fra: <https://insightec.com/regulatory-approvals/>
7. Food and Drug Administration. Premarket approval (PMA) [Nettside]. USA FDA [oppdatert 09.10.2023; lest 11.10.2023]. Tilgjengelig fra: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfPMA/pma.cfm?id=P110039>
8. Roald B, Sauer T. Knokkelsvulster [Nettside]. Norge: Store medisinske leksikon [oppdatert 30.11.2021; lest 11.10.2023]. Tilgjengelig fra: <https://sml.snl.no/knokkelsvulster>
9. Cancer Registry of Norway. Cancer in Norway 2022 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway [Rapport]. Oslo Cancer Registry of Norway 2023. Tilgjengelig fra: <https://www.kreftregisteret.no/Temasider/om-kreft/>
10. Yu MH, Hoffe SE. Epidemiology, clinical presentation, and diagnosis of bone metastasis in adults. USA: UpToDate; 2022. Tilgjengelig fra: https://www.uptodate-com.proxy.helsebiblioteket.no/contents/epidemiology-clinical-presentation-and-diagnosis-of-bone-metastasis-in-adults?search=bone%20metastasis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
11. Furunes H, Frihagen F. Skjelettmetastaser. metodebok.no; 2021. Tilgjengelig fra: <https://metodebok.no/index.php?action=topic&item=u8ZnekEq>
12. Yu MH, Hoffe SE. Overview of therapeutic approaches for adult patients with bone metastasis from solid tumors [Nettside]. USA: UpToDate [oppdatert 27.10.2022; lest 12.10.2023]. Tilgjengelig fra: https://www.uptodate-com.proxy.helsebiblioteket.no/contents/overview-of-therapeutic-approaches-for-adult-patients-with-bone-metastasis-from-solid-tumors?search=bone%20metastasis%20treatment&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1

4. Dokumentasjonsgrunnlag

ID2023_092b Magnetisk resonans (MR)-veiledet høyintensiv fokusert ultralyd til behandling av smerter ved skjelettmetastaser

4.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det er ikke gjort et systematisk litteratursøk etter publiserte primærstudier for bruk av MR-veiledet høyintensitet fokusert ultralyd til behandling av skjelettmetastaser. Vi har identifisert tre pågående studier hvor hovedutfallsmålet er bedring i smerte. Alle de tre studiene er planlagt som randomiserte, kontrollerte studier, og er planlagt fullført i løpet av 2024.

4.2 Pågående kliniske studier

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer	Tidsperspektiv resultater
Osteroid osteom (benign), ≥8 år, n=56	MR-veiledet høyintensiv fokusert ultralyd (MRgFUS)	CT-veiledet radiofrekvensablasjon	Bedret smerte rate	NCT02923011	2024 Status: recruiting
Smertefulle metastatiske beinlesjoner, ≥18 år, n=216	1) MRgFUS 2) MRgFUS + strålingsterapi	Strålingsterapi	Smerterespons	NCT04307914	2024 Status: recruiting
Smertefulle metastatiske beinlesjoner, ≥18 år, n=50	1) MRgFUS	Strålingsterapi	Andel som oppnår komplett respons eller partiell respons	NCT05250687	2024 Status: not yet recruiting

4.3 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	Vi har ikke identifisert noen nasjonale metodevurderinger eller lokale minimetodevurderinger som omhandler MR-veiledet høyintensitet fokusert ultralyd til behandling av skjelettmetastaser. Det er imidlertid et pågående arbeid med en hurtig metodevurdering av MR-veiledet høyintensitet fokusert ultralyd til behandling av essensiell tremor og Parkinson sykdom, etter oppdatert metodevarsel (ID2023_047). Vi har også identifisert en minimetodevurdering (2015) fra Oslo Universitetssykehus som omhandler bruk av høyintensitet fokusert ultralyd til behandling av prostatakreft (13). Selv om denne metoden ikke er identisk med MR-veiledet høyintensitet fokusert ultralyd til behandling av skjelettmetastaser, er behandlingsprinsippet det samme, og den brukes i Norge. Minimetodevurderingen ble gjennomført som ledd i prosess med oppgradering av eksisterende utstyr (13).
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	Vi har identifisert tre systematiske oversikter og metaanalyser (publisert i 2019 og 2021) som har undersøkt effekt og sikkerhet ved bruk av MR-veiledet høyintensiv fokusert ultralyd til behandling av smertefulle skjelettmetastaser (14-16). De to systematiske oversiktene og metaanalysene fra 2021 har inkludert hhv 33 og 15 studier, og mesteparten er de samme studiene (14;16). I oversikten av Baal et al, var kun tre av 33 studier randomiserte, kontrollerte studier (RCT) (14). Begge disse oversiktene konkluderer med at metoden hadde moderat effekt på smerte ved skjelettmetastaser, og at metoden i hovedsak var forholdsvis sikker (14;16). Oversikten fra 2019 undersøkt ulike metoder for termal ablasjon for behandling av skjelettmetastaser, bl.a. MR-veiledet høyintensiv fokusert ultralyd (fem studier), radiofrekvensablasjon (tre studier) og mikrobølgeablasjon (en studie) (15).

Metodevarsel	MR-veiledet høyintensitet fokusert ultralyd er tidligere varslet i 2016, da for behandling av essensiell tremor, nevropatiske smerter (nevralgi) og Parkinsons sykdom (17). Varslet ble oppdatert i 2019, og igjen i 2023 (ID2016_007 , ID2023_047), og etter møte i Bestillerforum 16. juni 2023 ble det gitt et nasjonalt oppdrag om hurtigmatodevurdering for indikasjonene essensiell tremor og Parkinsons sykdom (17). Oppdraget omgjøres til en fullstendig metodevurdering dersom leverandør ikke kan levere dokumentasjonspakke (17).
Publikasjoner ved revurdering	<i>Ikke aktuelt</i>
4.5 Referanser	

13. Borge V. Focal One HIFU [Minimetodevurdering]. Norge: Oslo Universitetssykehus; Folkehelseinstituttet; 2015. Tilgjengelig fra: <https://www.minimetodevurdering.no/minimetodevurdering/?id=121756>
14. Baal JD, Chen WC, Baal U, Wagle S, Baal JH, Link TM, et al. Efficacy and safety of magnetic resonance-guided focused ultrasound for the treatment of painful bone metastases: a systematic review and meta-analysis. *Skeletal Radiol* 2021;50(12):2459-69. DOI: 10.1007/s00256-021-03822-8
15. Gennaro N, Sconfienza LM, Ambrogi F, Boveri S, Lanza E. Thermal ablation to relieve pain from metastatic bone disease: a systematic review. *Skeletal Radiol* 2019;48(8):1161-9. DOI: 10.1007/s00256-018-3140-0
16. Han X, Huang R, Meng T, Yin H, Song D. The Roles of Magnetic Resonance-Guided Focused Ultrasound in Pain Relief in Patients With Bone Metastases: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol* 2021;11:617295. DOI: 10.3389/fonc.2021.617295
17. Nye metoder. Magnetisk resonans (MR)-veiledet høy-intensitet fokusert ultralyd [Nettside]. Norge: Nye metoder [lest 03.10.2023]. Tilgjengelig fra: <https://nyemetoder.no/metoder/magnetisk-resonans-mr-veiledet-hoy-intensitet-fokusert-ultralyd>

5. Versjonslogg

ID2023_092b Magnetisk resonans (MR)-veiledet høyintensiv fokusert ultralyd til behandling av smerter ved skjelettmetastaser

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
24.10.2023	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]

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

Egnethetsvurdering

1. Status og oppsummering

ID2023_092c Magnetisk resonans (MR)-veiledet fokusert ultralyd for åpning av blod-hjernebarrieren ved behandling av nevrodegenerative sykdommer som ALS og Alzheimer

1.1 Oppsummering

Forslag fra Rolf J. Ledal, ved Hjernesvulstforeningen, om MR-veiledet fokusert ultralyd (MRgFUS) til behandling av flere diagnoser. I epostkontakt fremkommer det at forslagsstiller er interessert i bruk av metoden for å åpne blod-hjernebarrieren i behandling av Alzheimers sykdom og ALS. Hensikten er å øke permeabiliteten i blod-hjernebarrieren slik at legemidler til behandling av f.eks. Alzheimer og ALS i større grad kan passere, og slik gi bedre effekt. Det foreligger svært lite dokumentasjon på bruk av metoden på nåværende tidspunkt, og metoden virker å være under klinisk utprøving.

Populasjon: Nevrodegenerative sykdommer som Alzheimer og ALS

Komparator: Placebo, standard behandling

Intervensjon: MR-veiledet fokusert ultralyd med/uten mikrobobler for å øke permeabiliteten over blod-hjernebarrieren

Utfall: sykdomsprogresjon, uønskede hendelser

Forslag til fageksperter: nevrologer,

Forslag til fagforeninger:

1.2 Metodetype

Velg metodetype

Det er uklart for oss om denne metoden skal klassifiseres som et medisinsk utstyr eller en prosedyre.

1.3 Fagområde

Hovedområde:

- 1: **Nevrologi**
2: Velg fagområde
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

Kommentar:

Metoden ser ikke ut til å være godkjent for bruk enda

1.6 Finansieringsansvar

- ☒ Specialisthelsetjenesten
☐ 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

Metoden er under klinisk utprøving

1.8 Bestillingsanbefaling

1: ☐ Fullstendig metodevurdering

- ☐ Effekt
☐ Helseøkonomi
☐ Etikk
☐ Sikkerhet
☐ Organisasjon
☐ Jus

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

3: ☐ Forenklet metodevurdering

- A: ☐ Effekt, sikkerhet og helseøkonomi
B: ☐ Effekt og sikkerhet
C: ☐ Helseøkonomi
D: ☐ Kartleggingsoversikt

Kommentar: Det virker å foreligge lite til ingenting av dokumentasjon for bruk av MR-veiledet fokusert ultralyd til åpning av blod-hjernebarriere ved behandling av nevrodegenerative sykdommer som Alzheimer og ALS, og det anbefales derfor ikke nasjonal vurdering av metoden. Dersom det skulle komme mer dokumentasjon i form av kliniske studier, kan metoden eventuelt vurderes på nytt.

2. Punktoppsummering

ID2023_092c Magnetisk resonans (MR)-veiledet fokusert ultralyd for åpning av blod-hjernebarrieren ved behandling av neurodegenerative sykdommer som ALS og Alzheimer

2.1 Om metoden

- Innsendt forslag omhandler bruk av magnetisk resonans (MR)-veiledet fokusert ultralyd (MRgFUS) å øke biotilgjengeligheten for legemidler til behandling av neurodegenerative sykdommer som Alzheimers sykdom og ALS, ved å øke permeabiliteten over blod-hjernebarrieren
- Trolig samme utstyret som brukes til MR-veiledet høyintensiv fokusert ultralyd behandling av essensiell tremor og Parkinsons sykdom; Exablate Neuro (Insightec). Det finnes også andre produsenter av utstyr, men dette er ikke MR-veiledet
- Kan brukes sammen med ultralydkontrastmiddel (mikrobobler) for å åpne blod-hjernebarrieren
- Metoden er ikke CE-merket og FDA-godkjent for behandling av Alzheimer eller ALS

2.2 Om dokumentasjonsgrunnlaget

- Vi har kun identifisert to systematiske oversikter som omhandler bruk av MRgFUS for å åpne blod-hjernebarrieren ved behandling av Alzheimers sykdom. Begge oversiktene har hovedsakelig samlet preklinisk litteratur (dyrestudier), og veldig få kliniske studier, som i tillegg har inkludert veldig få studiedeltakere.
- Vi har ikke identifisert noen studier som omhandler bruk av MRgFUS for å åpne blod-hjernebarrieren ved behandling av ALS.
- Vi har identifisert flere pågående studier som omhandler bruke av MRgFUS for å åpne blod-hjernebarrieren ved behandling av Alzheimers sykdom, og én pågående studier ved behandling av ALS. Ingen av studiene er RCTer og uønskede hendelser er hovedutfallsmål.

2.3 Om helseøkonomi

- Forslagstiller viser til investeringskostnader på ca. 35 millioner norske kroner for innkjøp av utstyr. I tillegg til investeringskostnader vil det komme driftskostnader til hver enkel prosedyre. Per i dag koster en MR caput ca. 5600 NOK. Det er usikkert hvor store merkostnader knyttet til bruk av HIFU som vil komme i tillegg.
- En tidligere svensk metodevurdering av MR-veiledet høyintensiv fokusert ultralyd for en annen indikasjon antyde investeringskostnader på 40 MSEK (40,3 MNOK) og kostnad per pasient på ca. 48 400 NOK [1]. Om det ikke finnes dokumentasjon på effekt vil det ikke være mulig å sette disse økonomiske konsekvenser i kontekst av potensielle helsegevinster. Omfanget av pasientgrunnlaget er ikke kjent for oss.

2.4 Om bestillingsanbefaling

- Metoden er ikke CE-merket eller FDA-godkjent for bruk til behandling av Alzheimers sykdom eller ALS
- Det foreligger få systematiske oversikter, og det virker som om studiegrunnlaget er svært begrenset på nåværende tidspunkt
- Metoden er under klinisk utprøving, men pågående kliniske studier av MRgFUS til behandling av Alzheimer og ALS virker å være i startfasen, hovedsakelig med kartlegging av uønskede hendelser.
- Basert på overnevnte punkter det ikke nasjonal vurdering av MR-veiledet høyintensitet fokusert ultralyd til behandling av intrakranielle tumorer.

3. Beskrivelse av metoden

ID2023_092c Magnetisk resonans (MR)-veiledet fokusert ultralyd for åpning av blod-hjernebarrieren ved behandling av neurodegenerative sykdommer som ALS og Alzheimer

Generisk navn	Magnetisk resonans-veiledet fokusert ultralyd
Produktnavn	Exablate Neuro
Produsenter	Insightec

3.1 Beskrivelse av metoden

Status og prinsipp for metode	Metoden i innsendt forslag er foreslått av Rolf J. Ledal, ved Hjernesvulstforeningen, og omhandler bruk av magnetisk resonans-veiledet høyintensiv fokusert ultralyd til behandling av flere ulike indikasjoner, inkludert neurodegenerative sykdommer. I forslaget er det ikke spesifisert <i>hvilke</i> neurodegenerative sykdommer som forslagsstiller ønsker metoden vurdert for. I epostkontakt fremkommer det at forslagsstiller er interessert i bruk av MR-veiledet fokusert ultralyd for å åpne blod-hjernebarrieren i behandling av Alzheimers sykdom og Amyotrofisk Lateral Sklerose (ALS). Dette skiller seg imidlertid noe fra metoden som er beskrevet i metodeforslaget, da man ikke benytter <i>høyintensiv</i> ultralyd for å åpne blod-hjernebarrieren, men heller <i>lavintensiv</i>, lavfrekvent ultralyd. Basert på epostkommunikasjon har vi derfor utarbeidet en egnethetsvurdering som omhandler bruk av <u>MR-veiledet fokusert (lavintensiv) ultralyd (MRgFUS) for å øke biotilgjengeligheten for legemidler til behandling av Alzheimers sykdom og ALS, ved å øke permeabiliteten over blod-hjernebarrieren.</u> Utstyret virker i stor grad å være det samme som brukes til MR-veiledet høyintensiv fokusert ultralyd behandling av essensiell tremor og Parkinsons sykdom; Exablate Neuro (Insightec), og er beskrevet i tidligere metodevurderinger ID2016_007, ID2023_047. Exablate Neuro består av et hjelmsystem med 1024 ultralydtransdusere/ultralydprober, som festes til MR-benk, og til pasientens hode vha en stereotaktisk ramme [2, 3]. Magnetisk resonans (MR) brukes til å planlegge, veilede og overvåke behandlingen. MRgFUS kan brukes sammen med et ultralydkontrastmiddel (mikrobobler), for å øke permeabiliteten over blod-hjernebarrieren, som injiseres i pasienten før behandlingen starter [4]. Mikroboblene er gassfylte sfærer med tynt biokompatibelt skall, som på grunn av sin størrelse (1-10 µm) holdes «innesperret» i blodårene [4]. Den komprimerbare kjernen gjør at mikroboblene kan ekspandere og kontrahere volumetrisk i respons på fasene i ultralydbølgene [4]. Ved høy trykkamplitude kollapser mikroboblene voldsomt, og som bl.a. skaper en sjokkbølge som midlertidig ødelegger den vaskulære endotelintegriteten, hvilket fører til økt permeabilitet gjennom blod-hjernebarrieren for sirkulerende legemiddel (sonoporering) [4]. Forslagsstiller opplyser om to produsenter/leverandører av utstyret, hhv Vingmed, som er leverandør av Exablate Neuro fra Insightec i Israel [3], og Chongqing Haifu (HIFU) Technology Company fra Kina [5]. Sistnevnte produsent er vanskelig å finne informasjon om, da sidene delvis er på kinesisk. Det finnes andre produsenter av fokusert ultralydutstyr for å åpne blod-hjernebarrieren, som f.eks. SonoCloud® (CarThera, Frankrike) [6] og NaviFUS® (Taiwan) [7], men ingen av disse benytter MR [2, 6, 7].
Potensiell nytte	Hensikten med metoden er å øke permeabiliteten over blod-hjernebarrieren, slik at legemidler til behandling av neurodegenerative sykdommer, som f.eks. Alzheimers sykdom og ALS, får økt biotilgjengelighet og dermed bedret effekt. Innovasjonen ligger i at metoden er ikke-invasiv, og kan (i teorien) øke effekten av eksisterende legemidler.

Sikkerhetsaspekter og risikoforhold	Metoden virker å være i begynnende fase av klinisk utprøving ved Alzheimers sykdom, dvs. det undersøkes sikkerhetsrisiko ved bruk av metoden. Det er dermed uklart på nåværende tidspunkt hvilke bivirkninger og uønskede hendelser som kan oppstå og forventes ved bruk av metoden i behandling av henholdsvis Alzheimers sykdom og ALS.
Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag	Alzheimers sykdom Alzheimers sykdom er en demenssykdom som oppstår som følge av forandringer i hjernen [8]. Etiologi og patogenese er uklar, men involverer bl.a. overproduksjon og/eller manglende fjerning av beta-amyloid-protein, og dannelse av nevrofibrillære floker av tau-protein som er skadelig for nevronene [8, 9]. I tillegg skjer diverse biokjemiske forandringer i hjernen, deriblant reduksjon i acetylkolintransferase (enzym) som er involvert i dannelse av neurotransmitteren acetylkolin, som er viktig i kognitive funksjoner som oppmerksomhet, læring og hukommelse [8, 10]. Symptomer ved Alzheimers sykdom involverer bl.a. redusert hukommelse og tap av orienteringsevne og kommunikasjonsevne. Sykdommen er progressiv og spres til hele hjernen, men hastigheten i sykdomsforløpet kan likevel være varierende [8]. Alzheimer sykdom utgjør 60-70% av all demenssykdom [8, 11]. I 2020 ble det anslått at det var over 10 000 personer med demens i Norge [11]. Av dette kan vi estimere at mellom 60 000 og 70 000 personer lever med Alzheimers sykdom. Alzheimers sykdom rammer hovedsakelig eldre mennesker, og risikoen øker med økende alder [8]. Det finnes likevel arvelige former av Alzheimer som kan ramme yngre personer, f.eks. i 50-årene [8]. Hyppigheten for sykdommen øker med økende alder, og ca. 3% av alle personer over 65 år har Alzheimers sykdom [8]. ALS ALS (amyotrofisk lateral sklerose) er en progressiv nevrodegenerativ motornevronsykdom som rammer nervecellene knyttet til kontroll av skjelettmuskulatur [12]. Etiologi og patogenese for ALS er ukjent, men som ved både Alzheimers sykdom og Parkinsons sykdom, ser man avleiringer av proteiner i hjernen [12]. Ca. 10% av alle personer med ALS har en arvelig sykdom (familær ALS) [12]. Sykdommen oppstår først i et spesifikt område i nervesystemet, som kan variere fra person til person, og dette vil påvirke symptomene som utvikles [12]. ALS oppstår vanligvis i områder som styrer muskulatur i armer og bein, og symptomer vil være funksjonssvikt i en arm eller ett bein [12]. Sykdommen er progressiv og vil føre til død, men hastigheten i sykdomsforløpet kan likevel være varierende, og ca. 10% av personer med ALS lever over 10 år med sykdommen [12]. Etter hvert som sykdommen utvikler seg, vil det oppstå flere lammelser og man får større funksjonsnedsettelse [12]. Det er beskrevet å være ca. 400 personer som lever med ALS til enhver tid i Norge [12].
Dagens behandling	Alzheimers sykdom Det finnes ingen behandling som kan stoppe sykdomsutviklingen, og eksisterende behandling har som hensikt å bremse sykdomsforløpet og behandle symptomene [8]. Eksisterende medikamentell behandling kan involvere kolinesterasehemmere (legemidler hemmer nedbrytning av acetylkolin), og NMDA-reseptorantagonister (N-metyl-D-aspartate), som f.eks. memantin [8]. Disse legemidlene er markedsført i Norge og finansieres av folketrygden (blå resept). ALS Som ved Alzheimers sykdom finnes det ingen behandling som kan stoppe sykdomsutviklingen, og eksisterende behandling har som hensikt å bremse sykdomsforløpet og behandle symptomer [12]. Riluzol er det eneste legemiddel som er godkjent i Norge som sykdomsmodifiserende behandling ved ALS, og finansieres av spesialisthelsetjenesten (H-resept).

Kommentar fra SLV ved Companion Diagnostics	Ikke aktuell
---	--------------

3.2 Referanser

1. Corneliuson, O., et al., *Transcranial Magnetic Resonance Guided Focused Ultrasound Treatment of Essential Tremor, Neuropathic Pain and Parkinson's Disease*. 2015, Västra Götalandsregionen: Sverige.
2. Meng, Y., et al., *Technical Principles and Clinical Workflow of Transcranial MR-Guided Focused Ultrasound*. *Stereotact Funct Neurosurg*, 2021. **99**(4): p. 329-342.
3. Insightec. *Exablate neuro*. [Nettside] 2023 [cited 2023 25.09.2023]; Available from: <https://insightec.com/global/healthcare-professionals/exablate-neuro/>.
4. Sirsi, S.R. and M.A. Borden, *Advances in ultrasound mediated gene therapy using microbubble contrast agents*. *Theranostics*, 2012. **2**(12): p. 1208-22.
5. Chongqing Haifu Technology Company. *Haifu* [Nettside] 2020 [cited 2023 26.09.2023]; Available from: <http://www.haifumedical.com/>.
6. CarThera. *Our solutions - SonoCloud*. [Nettside] 2023 [cited 2023 20.10.2023]; Available from: <https://carthera.eu/our-solutions/>.
7. NaviFUS. *NaviFUS*. [Nettside] 2021 [cited 2023 20.10.2023]; Available from: <https://navifus.com/navifus-system/>.
8. Engedal, K. *Alzheimers sykdom*. [Nettside] 2022 31.12.2022 [cited 2023 23.10.2023]; Available from: https://sml.snl.no/Alzheimers_sykdom.
9. Keene, C.D. and T.J. Montine. *Epidemiology, pathology, and pathogenesis of Alzheimer disease*. [Nettside] 2022 23.08.2023 [cited 2023 23.10.2023]; Available from: https://www.uptodate-com.proxy.helsebiblioteket.no/contents/epidemiology-pathology-and-pathogenesis-of-alzheimer-disease?search=alzheimers&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3#H1817000645.
10. Miland, Å.O. *Acetylcholin*. [Nettside] 2020 15.05.2020 [cited 2023 23.10.2023]; Available from: <https://sml.snl.no/acetylcholin>.
11. Strand, B.H., M.E.M.T. Vollrath, and V.F. Skirbekk, *Demens in Folkehelse rapporten - Helsetilstanden i Norge* 2021, Folkehelseinstituttet: Norge.
12. Wergeland Meisingset, T. *ALS - amyotrofisk lateral sklerose*. [Nettside] 2021 [cited 2023 23.10.2023]; Available from: https://sml.snl.no/ALS_-_amyotrofisk_lateral_sklerose.

4. Dokumentasjonsgrunnlag

ID2023_092c Magnetisk resonans (MR)-veiledet fokusert ultralyd for åpning av blod-hjernebarrieren ved behandling av nevrodegenerative sykdommer som ALS og Alzheimer

4.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Vi har ikke søkt etter kliniske primærstudier. Vi har identifisert flere pågående studier som omhandler bruk av MRgFUS for å åpne blod-hjernebarrieren i behandling av Alzheimer, og én ved behandling av ALS. Studiene er ikke planlagt som randomiserte, kontrollerte studier, og skal rekruttere få pasienter. Sikkerhet mhp uønskede hendelser virker å være det viktigste utfallsmålet i disse studiene.

4.2 Pågående kliniske studier

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer	Tidsperspektiv resultater
Alzheimer, 50-85 år, n=30	Fokusert ultralyd (Exablate neuro)	Ingen	Uønskede hendelser ++	NCT03671889	2024 Status: recruiting
Alzheimer, 50-85 år, n=30	Fokusert ultralyd (Exablate neuro)	Ingen	Uønskede hendelser ++	NCT03739905	2024 Status: recruiting
Alzheimer, 50-85 år, n=6	Fokusert ultralyd (Exablate neuro)	Ingen	Uønskede hendelser ++	NCT04526262	2020 Status: unknown
Alzheimer, ≥50 år, n=6	Fokusert ultralyd + mikrobobler	Ingen	Antall personer med suksessfull åpning av blod-hjernebarrieren	NCT04118764	2023 Status: active, not recruiting
Alzheimer, 50-85 år, n=5	Fokusert ultralyd (Exablate neuro) + aducanumab	Ingen	Uønskede hendelser ++	NCT05469009	2029 Status: recruiting
Mild kognitiv svekkelse, 45-90 år, n=100	Fokusert ultralyd	Ingen	Rating på demensskala	NCT04250376	2025 Status: enrolling by invitation
ALS, ≥18 år, n=8	MRgFUS (Exablate neuro)	Ingen	Uønskede hendelser ++	NCT03321487	2022 Status: unknown

4.3 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	Vi har ikke identifisert noen nasjonale metodevurderinger eller lokale minimetodevurderinger som omhandler MRgFUS for å øke permeabiliteten over blod-hjernebarrieren ved behandling av nevrodegenerative sykdommer som Alzheimer eller ALS. Det er imidlertid et pågående arbeid med en hurtig metodevurdering av MR-veiledet høyintensitet fokusert ultralyd til behandling av essensiell tremor og Parkinson sykdom, etter oppdatert metodevarsel (ID2023_047).
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	Alzheimer Vi har identifisert to systematiske oversikter som omhandler bruk av MRgFUS for å åpne blod-hjernebarrieren ved behandling av Alzheimers sykdom [13, 14]. Den ene systematiske oversikten (2018) har kun samlet preklinisk litteratur, dvs. studier som er utført i dyr (mus, rotte, kanin og hund) [14]. Den andre systematiske oversikten (2021) har i tillegg til preklinisk litteratur, også samlet seks kliniske studier [13]. Fire av disse seks studiene undersøkte effekt og sikkerhet ved bruk av MRgFUS med mikrobobler, og hadde inkludert svært få studiedeltakere, mens de resterende to studiene hadde undersøkt effekt og sikkerhet ved bruk av kun MRgFUS stimulering (ikke mikrobobler) med noe flere studiedeltakere [13]. ALS

	Vi har ikke identifisert noen systematiske oversikter eller metodevurderinger som omhandler bruk av MRgFUS for å åpne blod-hjernebarrieren ved behandling av ALS.
Metodevarsel	MR-veiledet høyintensitet fokusert ultralyd er tidligere varslet i 2016, da for behandling av essensiell tremor, nevropatiske smerter (nevralgi) og Parkinsons sykdom [15]. Varslet ble oppdatert i 2019, og igjen i 2023 (ID2016 007 , ID2023 047), og etter møte i Bestillerforum 16. juni 2023 ble det gitt et nasjonalt oppdrag om hurtigmetodevurdering for indikasjonene essensiell tremor og Parkinsons sykdom [15]. Oppdraget omgjøres til en fullstendig metodevurdering dersom leverandør ikke kan levere dokumentasjonspakke [15].
Publikasjoner ved revurdering	<i>Ikke aktuelt</i>
4.5 Referanser	

13. Liu, X., et al., *The Applications of Focused Ultrasound (FUS) in Alzheimer's Disease Treatment: A Systematic Review on Both Animal and Human Studies*. Aging Dis, 2021. **12**(8): p. 1977-2002.
14. Souza, R., et al., *Focused ultrasound and Alzheimer's disease A systematic review*. Dement Neuropsychol, 2018. **12**(4): p. 353-359.
15. Nye metoder. *Magnetisk resonans (MR)-veiledet høy-intensitet fokusert ultralyd* [Nettside] 2023 [cited 2023 03.10.2023]; Available from: <https://nyemetoder.no/metoder/magnetisk-resonans-mr-veiledet-hoy-intensitet-fokusert-ultralyd>.

5. Versjonslogg

ID2023_092c Magnetisk resonans (MR)-veiledet fokusert ultralyd for åpning av blod-hjernebarrieren ved behandling av nevrodegenerative sykdommer som ALS og Alzheimer

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
06.11.2023	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.

Egnethetsvurdering

1. Status og oppsummering

ID2023_092d Magnetisk resonans (MR)-veiledet fokusert ultralyd for åpning av blod-hjernebarrieren ved behandling av intrakraniale svulster

1.1 Oppsummering

Forslag fra Rolf J. Ledal, ved Hjernesvulstforeningen, om MR-veiledet fokusert ultralyd (MRgFUS) til behandling av flere diagnoser. I epostkontakt fremkommer det at forslagsstiller også er interessert i bruk av metoden for å åpne blod-hjernebarrieren i behandling av intrakraniale svulster, i tillegg til bruk av metoden for ablativ behandling av intrakraniale svulster. Hensikten er å øke permeabiliteten i blod-hjernebarrieren slik at legemidler til behandling av intrakraniale svulster i større grad kan passere, og slik gi bedre effekt. Det foreligger svært lite dokumentasjon på bruk av metoden på nåværende tidspunkt, og metoden virker å være under klinisk utprøving.

Populasjon: Personer med intrakraniale tumorer, som ikke kan behandles med konvensjonelle metoder

Komparator: Placebo, standard behandling

Intervensjon: MR-veiledet fokusert ultralyd med/uten mikrobobler for å øke permeabiliteten over blod-hjernebarrieren

Utfall: Tumorstørrelse, totaloverlevelse, progresjonsfri overlevelse, uønskede hendelser

Forslag til fagekspert: nevrologer, onkologer

1.2 Metodetype

Velg metodetype

Det er uklart for oss om denne metoden skal klassifiseres som et medisinsk utstyr eller en prosedyre.

1.3 Fagområde

Hovedområde:
1: **Kreftsykdommer**
2: Velg fagområde
3: Velg fagområde

Underområde:
Kreft i
sentralnervesystemet

1.4 Tagger/søkeord

- ☐ Tilhørende diagnostikk
- ☐ Genterapi
- ☐ Medisinsk stråling
- ☐ Vaksine

1.5 Status for godkjenning

- ☐ Markedsføringstillatelse
- ☐ FDA godkjenning
- ☐ CE-merking

Kommentar:

Metoden ser ikke ut til å være godkjent for bruk enda

1.6 Finansieringsansvar

- ☒ Spesialisthelsetjenesten
- ☐ Folketrygd
- ☐ Kommune
- ☐ Annet:

1.7 Status for bruk

- ☒ Under utvikling
- ☐ Under innføring
- ☐ Revurdering
- Kommentar:**
- ☐ Brukes i Norge
- ☐ Brukes i EU/EØS
- ☐ Ny/endret indikasjon
- ☐ Ny/endret metode

Metoden er under klinisk utprøving

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 å foreligge lite til ingen evidens for effekt og sikkerhet ved bruk av MR-veiledet fokusert ultralyd til åpning av blod-hjernebarrieren ved behandling av intrakraniale svulster, og det anbefales derfor ikke nasjonal vurdering av metoden. Dersom det skulle komme mer dokumentasjon i form av kliniske studier, kan metoden eventuelt vurderes på nytt.

2. Punktoppsummering

ID2023_092d Magnetisk resonans (MR)-veiledet fokusert ultralyd for åpning av blod-hjernebarrieren ved behandling av intrakraniale svulster

2.1 Om metoden

- Innsendt forslag omhandler bruk av magnetisk resonans (MR)-veiledet fokusert ultralyd (MRgFUS) å øke biotilgjengeligheten for legemidler til behandling av intrakraniale tumorer, ved å øke permeabiliteten over blod-hjernebarrieren
- Trolig samme utstyret som brukes til MR-veiledet høyintensiv fokusert ultralyd behandling av essensiell tremor og Parkinsons sykdom; Exablate Neuro
- Kan brukes sammen med ultralydkontrastmiddel (mikrobobler) for å åpne blod-hjernebarrieren
- Metoden er ikke CE-merket og FDA-godkjent for behandling av intrakraniale tumorer
- Innovasjon: ikke-invasiv metode
- Risiko: uklart, metoden virker å være under klinisk utprøving

2.2 Om dokumentasjonsgrunnlaget

- Vi har identifisert to systematiske oversikter fra 2019 og 2021, og ingen av dem har undersøkt effekt og sikkerhet ved bruk av MRgFUS for å åpne blod-hjernebarrieren i behandling av intrakraniale tumorer
- Vi har identifisert to pågående kliniske studier som planlegger å undersøke hhv uønskede hendelser og totaloverlevelse ved bruk av MRgFUS for å åpne blod-hjernebarrieren for behandling av gliom. Ingen av studiene er randomiserte, kontrollerte studier, og skal inkludere svært få pasienter.

2.3 Om helseøkonomi

- Forslagstiller viser til investeringskostnader på ca. 35 millioner norske kroner for innkjøp av utstyr. I tillegg til investeringskostnader vil det komme driftskostnader til hver enkel prosedyre. Per i dag koster en MR caput ca. 5600 NOK. Det er usikkert hvor store merkostnader knyttet til bruk av HIFU som vil komme i tillegg.
- En tidligere svensk metodevurdering av MR-veiledet høyintensiv fokusert ultralyd for en annen indikasjon antyde investeringskostnader på 40 MSEK (40,3 MNOK) og kostnad per pasient på ca. 48 400 NOK [1]. Om det ikke finnes dokumentasjon på effekt vil det ikke være mulig å sette disse økonomiske konsekvenser i kontekst av mulige helsegevinster.

2.4 Om bestillingsanbefaling

- Metoden er ikke CE-merket eller FDA-godkjent for bruk til behandling av intrakraniale svulster
- Det foreligger få systematiske oversikter, og det virker som om studiegrunnlaget mhp effekt og sikkerhet er svært begrenset på nåværende tidspunkt
- Metoden er under klinisk utprøving, men pågående kliniske studier av MRgFUS til behandling intrakraniale svulster virker å være i startfasen (fase 1 og 2), med få studiedeltakere og uten kontrollgruppe.
- Basert på overnevnte punkter anbefales det ikke nasjonal vurdering av MR-veiledet høyintensitet fokusert ultralyd til behandling av intrakraniale tumorer på nåværende tidspunkt.

3. Beskrivelse av metoden

ID2023_092d Magnetisk resonans (MR)-veiledet fokusert ultralyd for åpning av blod-hjernebarrieren ved behandling av intrakraniale svulster

Generisk navn	Magnetisk resonans-veiledet fokusert ultralyd
Produktnavn	Exablate Neuro
Produsenter	Insightec

3.1 Beskrivelse av metoden

Status og prinsipp for metode	Metoden i innsendt forslag er foreslått av Rolf J. Ledal, ved Hjernesvulstforeningen, og omhandler bruk av magnetisk resonans-veiledet høyintensiv fokusert ultralyd til behandling av flere ulike indikasjoner, inkludert intrakraniale svulster. I epostkontakt fremkommer det at forslagsstiller er interessert i bruk av MR-veiledet fokusert ultralyd for å åpne blod-hjernebarrieren i behandling av kraniale svulster, <i>i tillegg til</i> bruk av MR-veiledet høyintensiv fokusert ultralyd til direkte behandling av intrakraniale svulster. Basert på epostkommunikasjon har vi derfor utarbeidet to egnethetsvurderinger for MR-veiledet fokusert ultralyd til behandling av intrakraniale svulster: én som omhandler bruk av MR-veiledet fokusert høyintensiv ultralyd til direkte behandling av intrakraniale svulster (se ID2023_092a), og denne egnethetsvurderingen som omhandler bruk av MR-veiledet fokusert (lavintensiv) ultralyd (MRgFUS) for å øke biotilgjengeligheten for legemidler til behandling av intrakraniale svulster, ved å øke permeabiliteten over blod-hjernebarrieren. Utstyret virker i stor grad å være det samme som brukes til MR-veiledet høyintensiv fokusert ultralyd behandling av essensiell tremor og Parkinsons sykdom; Exablate Neuro (Insightec), og er beskrevet i tidligere metodevurderinger ID2016 007, ID2023 047. Exablate Neuro består av et hjelmsystem med 1024 ultralydtransdusere/ultralydprober, som festes til MR-benk, og til pasientens hode vha en stereotaktisk ramme [2, 3]. Magnetisk resonans (MR) brukes til å planlegge, veilede og overvåke behandlingen. MRgFUS kan brukes sammen med et ultralydkontrastmiddel (mikrobobler), for å øke permeabiliteten over blod-hjernebarrieren, som injiseres i pasienten før behandlingen starter [4]. Mikroboblene er gassfylte sfærer med tynt biokompatibelt skall, som på grunn av sin størrelse (1-10 µm) holdes «innesperret» i blodårene [4]. Den komprimerbare kjernen gjør at mikroboblene kan ekspandere og kontrahere volumetrisk i respons på fasene i ultralydbølgene [4]. Ved høy trykkamplitude kollapser mikroboblene voldsomt, og som bl.a. skaper en sjokkbølge som midlertidig ødelegger den vaskulære endotelintegriteten, hvilket fører til økt permeabilitet gjennom blod-hjernebarrieren for sirkulerende legemiddel (sonoporering) [4]. Forslagsstiller opplyser om to produsenter/leverandører av utstyret, hhv Vingmed, som er leverandør av Exablate Neuro fra Insightec i Israel [3], og Chongqing Haifu (HIFU) Technology Company fra Kina [5]. Sistnevnte produsent er vanskelig å finne informasjon om, da sidene delvis er på kinesisk. Det finnes andre produsenter av fokusert ultralydutstyr for å åpne blod-hjernebarrieren, som f.eks. SonoCloud® (CarThera, Frankrike) [6] og NaviFUS® (Taiwan) [7], men ingen av disse benytter MR [2, 6, 7].
Potensiell nytte	Hensikten med metoden er å øke permeabiliteten over blod-hjernebarrieren, slik at legemidler til behandling av intrakraniale svulster, får økt biotilgjengelighet og dermed bedret effekt. Innovasjonen ligger i at metoden er ikke-invasiv, og kan (i teorien) øke effekten av eksisterende legemidler.
Sikkerhetsaspekter og risikoforhold	Metoden virker å være i begynnende fase av klinisk utprøving til behandling av intrakraniale tumorer, dvs. det undersøkes sikkerhetsrisiko ved bruk av metoden. Det er

	dermed uklart på nåværende tidspunkt hvilke bivirkninger og uønskede hendelser som kan oppstå og forventes ved bruk av metoden i denne behandlingen.
Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag	Intrakraniale svulster betegner alle typer tumorer som befinner seg inne i hodeskallen, enten de er godartede eller ondartede, primære eller sekundære [8]. Primære intrakraniale svulster oppstår i hjernen, mens sekundære intrakraniale svulster har spredd seg til hjernen fra kreft i et annet organ [8]. Ondartede intrakraniale svulster vokser raskere og infiltrerer omkringliggende vev i større grad enn godartede svulster [8]. Symptomer avhenger av hvilket område i hjernen svulsten vokser, men kan inkludere epilepsi, hodepine, taleforstyrrelser, muskelsvekkelse, ustøhet, og personlighetsforandringer [8]. Forslagsstiller har ikke oppgitt anslag for hvor mange pasienter metoden kan være aktuell for, da metoden foreslås til behandling av flere ulike diagnoser (nevrodegenerative sykdommer og beinmetastaser, i tillegg til intrakraniale tumorer). I en artikkel fra 2003 oppgis det imidlertid at insidenstall for primære intrakraniale svulster ligger på 7,5 – 12,3 per 100 000 per år for voksne, hvilket tilsvarer mellom 375 og 615 nye tilfeller hos voksne hvert år [9]. Videre opplyses det om at 20-40% av pasienter med ekstrakranial primær malign tumor, får én eller flere hjernemetastaser [9]. Metastaser i hjernen har som regel opphav i kreftsvulster som utgår fra epitel (karsinomer), vanligvis lungekreft, brystkreft, melanom, nyrekreft, tarmkreft og gynekologisk kreft [8]. I 2022 fikk i underkant av 20 000 personer disse typene kreft [10]. Dersom 20-40 % av personene med disse typene kreft får hjernemetastaser, vil dette tilsvare ca. 4000-8000 personer hvert år. Man kan likevel anta at ikke alle personer med intrakraniale tumorer, enten det er primære eller sekundære, godartede eller ondartede, kommer til å være aktuelle for behandling med MR-veiledet høyintensitet fokusert ultralyd, og det er vanskelig å gi et estimat. Det fremkommer imidlertid i metodeforslaget at metoden kanskje først og fremst vil være et behandlingsalternativ for personer som ikke kan behandles med konvensjonelle metoder, f.eks. grunnet plassering av tumoren.
Dagens behandling	Behandling av intrakraniale tumorer avhenger både av svulsten (inkludert type, hissighet, beliggenhet, og størrelse) og pasienten (alder, og allmenntilstand) [11]. Konvensjonell behandling av hjernekreft inkluderer kirurgi, stråleterapi og cellegift [8, 11]. Ved kirurgi fjernes svulsten i den grad det er mulig [8, 11]. I noen tilfeller vokser svulsten i et område som ikke er tilgjengelig for kirurgisk inngrep, og/eller den har vokst inn i friskt hjernevev og kan dermed ikke fjernes fullstendig [8, 11]. Intrakraniale tumorer kan også behandles med ulike typer stråleterapi, og eller cellegift. Blod-hjernebarrieren vil normalt sett hindre cellegift i å passere over i blod i normalt hjernevev [11]. Denne barrieren kan imidlertid være svekket i svulstvev, og cellegift kan dermed passere over til svulsten [11].
Kommentar fra SLV ved Companion Diagnostics	<i>Ikke aktuelt</i>

3.2 Referanser

1. Corneliussen, O., et al., *Transcranial Magnetic Resonance Guided Focused Ultrasound Treatment of Essential Tremor, Neuropathic Pain and Parkinson's Disease*. 2015, Västra Götalandsregionen: Sverige.
2. Meng, Y., et al., *Technical Principles and Clinical Workflow of Transcranial MR-Guided Focused Ultrasound*. *Stereotact Funct Neurosurg*, 2021. **99**(4): p. 329-342.
3. Insightec. *Exablate neuro*. [Nettside] 2023 [cited 2023 25.09.2023]; Available from: <https://insightec.com/global/healthcare-professionals/exablate-neuro/>.
4. Sirsi, S.R. and M.A. Borden, *Advances in ultrasound mediated gene therapy using microbubble contrast agents*. *Theranostics*, 2012. **2**(12): p. 1208-22.
5. Chongqing Haifu Technology Company. *Haifu* [Nettside] 2020 [cited 2023 26.09.2023]; Available from: <http://www.haifumedical.com/>.
6. CarThera. *Our solutions - SonoCloud*. [Nettside] 2023 [cited 2023 20.10.2023]; Available from: <https://carthera.eu/our-solutions/>.
7. NaviFUS. *NaviFUS*. [Nettside] 2021 [cited 2023 20.10.2023]; Available from: <https://navifus.com/navifus-system/>.

8. Roald, B. and O. Solheim. *Hjernesvulst*. [Nettside] 2023 22.08.2023 [cited 2023 29.09.2023]; Available from: <https://sml.snl.no/hjernesvulst>.
9. Helseth, E., et al., *Intrakraniale svulster hos voksne*. Tidsskr Nor Legeforen, 2003(4): p. 456-461.
10. Cancer Registry of Norway, *Cancer in Norway 2022 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway*. 2023, Cancer Registry of Norway Oslo
11. Kreftforeningen. *Hjernesvulst hos voksne*. [Nettside] 2023 11.08.2023 [cited 2023 02.10.2023]; Available from: <https://kreftforeningen.no/om-kreft/kreftformer/hjernesvulst/>.

4. Dokumentasjonsgrunnlag

ID2023_092d Magnetisk resonans (MR)-veiledet fokusert ultralyd for åpning av blod-hjernebarrieren ved behandling av intrakraniale svulster

4.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Vi har ikke søkt etter kliniske primærstudier. Vi har identifisert to pågående studier som omhandler bruk av MRgFUS for å åpne blod-hjernebarrieren i behandling av intrakraniale tumorer. Studiene er fase 1 og 2 studier, dvs ikke randomiserte, kontrollerte studier, med få studiedeltakere, og er planlagt ferdigstilt i 2025 og 2026.

4.2 Pågående kliniske studier

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer	Tidsperspektiv resultater
Gliom, ≥18 år, n=10	Exablate + DEFINITY (ultralydkontrast) + pembrolizumab	Ingen	Totaloverlevelse,	NCT05879120	2026 Status: not yet recruiting
Gliom, 4-21 år, n=3	Fokusert ultralyd + mikrobobler (ultralydkontrast) + panobinostat	Ingen	Uønskede hendelser	NCT04804709	2025 Status: active, not recruiting

4.3 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	Vi har ikke identifisert noen nasjonale metodevurderinger eller lokale minimetodevurderinger som omhandler MRgFUS for å øke permeabiliteten over blod-hjernebarrieren ved behandling av intrakraniale tumorer. Det er imidlertid et pågående arbeid med en hurtig metodevurdering av MR-veiledet høyintensitet fokusert ultralyd til behandling av essensiell tremor og Parkinson sykdom, etter oppdatert metodevarsel (ID2023_047).
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	Vi har identifisert to systematiske oversikter [12, 13] og én litteraturoversikt [14] som omhandler bruk av fokusert ultralyd for å åpne blod-hjernebarrieren i behandling av intrakraniale svulster. Den ene systematiske oversikten (2019) har undersøkt tilgjengelig litteratur angående kommende og eksperimentelle behandlingsmetoder for metastatisk hjernekreft, og tar for seg fire eksperimentelle behandlingsmetoder, inkludert fokusert ultralyd [12]. De konkluderer med at det er for lite evidens til å komme med anbefalinger om bruk [12]. Den andre systematiske oversikten (2021) har undersøkt hvordan fokusert ultralyd er foreslått brukt i behandling av høygradig gliom, og har inkludert ni kasusstudier for både MR-veiledet fokusert høyintensiv ultralyd til ablasjonsbehandling av gliom, og MR-veiledet fokusert ultralyd for å åpne blod-hjernebarrieren ved gliombehandling [13]. Litteraturoversikten fra 2023 tar for seg om metoden introduseres på en etisk og metodologisk forsvarlig måte i studier, og undersøker «risk of bias» i 15 prekliniske <i>in vivo</i> og <i>ex vivo</i> studier (dyrestudier), og fire ikke-randomiserte kliniske studier [14]. De fire kliniske studiene har brukt utstyr fra Exablate Neuro (Insightec) eller SonoCloud (CarThera), og svært små pasientpopulasjoner (n>20)
Metodevarsel	MR-veiledet høyintensitet fokusert ultralyd er tidligere varslet i 2016, da for behandling av essensiell tremor, nevropatiske smerter (nevralgi) og Parkinsons sykdom [15]. Varslet ble oppdatert i 2019, og igjen i 2023 (ID2016_007 , ID2023_047), og etter møte i Bestillerforum 16. juni 2023 ble det gitt et nasjonalt oppdrag om hurtigmetodevurdering for indikasjonene essensiell tremor og Parkinsons sykdom [15]. Oppdraget omgjøres til en fullstendig metodevurdering dersom leverandør ikke kan levere dokumentasjonspakke [15].
Publikasjoner ved revurdering	<i>Ikke aktuell</i>

4.5 Referanser

- Elder, J.B., et al., *Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on the Role of Emerging and Investigational Therapies for the Treatment of Adults With Metastatic Brain Tumors*. Neurosurgery, 2019. **84**(3): p. E201-e203.

-
13. Paun, L., et al., *From Focused Ultrasound Tumor Ablation to Brain Blood Barrier Opening for High Grade Glioma: A Systematic Review*. Cancers (Basel), 2021. **13**(22).
 14. Thavarajasingam, S.G., et al., *Methodological and ethical challenges in the use of focused ultrasound for blood-brain barrier disruption in neuro-oncology*. Acta Neurochir (Wien), 2023.
 15. Nye metoder. *Magnetisk resonans (MR)-veiledet høy-intensitet fokusert ultralyd* [Nettside] 2023 [cited 2023 03.10.2023]; Available from: <https://nyemetoder.no/metoder/magnetisk-resonans-mr-veiledet-hoy-intensitet-fokusert-ultralyd>.

5. Versjonslogg

ID2023_092d Magnetisk resonans (MR)-veiledet fokusert ultralyd for åpning av blod-hjernebarrieren ved behandling av intrakraniale svulster

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
06.11.2023	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.

Innspill til Nye metoder

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

Innspillet blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum som blir publisert på nyemetoder.no. Husk derfor å ikke inkludere taushetsbelagte opplysninger som for eksempel LIS-priser eller informasjon som kan spores til enkeltpasienter.

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

<i>Metode: ID2023_092: Magnetisk resonans (MR)-veiledet høy-intensitet fokusert ultralyd til behandling av intrakranielle tumorer, nevrodegenerativ sykdom og smerter relatert til metastaser i bein</i>	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	Vi har tidligere gitt innspill til Bestillerforum om samme metode, se ID2023_047. Da metoden potensielt har flere indikasjoner, er det ulike etablerte metoder som kan være aktuelle som komparator. Disse er bl.a.: -Dyp hjernestimulering (DBS) ved parkinsons sykdom -DBS ved essensiell tremor -Strålebehandling av utilgjengelige kreftmetastaser -I noen tilfeller cytostatikabehandling
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -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? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	MRgFUS har potensiale innen behandling av en rekke tilstander og det er flere positive tidlige kliniske rapporter (case serier og noen mindre kliniske randomiserte studier), men med unntak av bevegelsesforstyrrelser (der det er overbevisende dokumentasjon) er det ikke andre veletablerte kliniske indikasjoner foreløpig. To små randomiserte studier viste positive effekter av MRfUS i behandling av uterusmyomer, og metoden kan ha potensiale som alternativ til embolisering eller fjerning av uterus. En sham-kontrollert RCT viste god effekt av MRgFUS i behandling av smertefulle skjelettmetastaser som ikke var kandidater for ekstern strålebehandling (79% respons rapportert i systematisk review), og metoden kan også ha potensiale her. Positive kliniske erfaringer (stort sett mindre case serier) er også rapportert fra ikke-kontrollerte studier i behandling av en rekke svulsttyper (hjernekreft, brystkreft, prostatakreft, osteoid osteom mm). Metoden åpner videre muligheter

	for klinisk forskning og translasjonsforskning innen ulike organsystemer. En rekke kliniske studier er registrert i ClinicalTrials, så dokumentasjon vil nok øke mye de neste årene. MRgfUS har også potensiale i åpning av blod-hjernebarrieren i forbindelse med kjemoterapibehandling av hjernemetastaser og annen hjernekreft. Konklusjon: -Det er klinisk behov for metoden. Vi har sendt flere pasienter til Aarhus for behandling av bevegelsesforstyrrelser med denne metoden. -Anvendelsesområdene er mange -Metoden vil kunne bli brukt i stedet for flere ulike etablerte behandlingsmetoder. -Metoden er etablert i Danmark (Aarhus) og under etablering i Finland, og generelt under innføring ved teknologisk ledende sykehus i flere land.
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Populasjonen lar seg ikke estimere da det er mange ulike mulige terapiområder.
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	Utstyret bør anskaffes ved minst ett norsk universitetssykehus, fortrinnsvis for å behandle essensiell tremor og Parkinsons sykdom. På disse indikasjonene er behandlingen allerede godt dokumentert. Metoden vil åpne mulighet for å gi et godt behandlingstilbud til pasienter som i dag ikke er aktuelle for DBS. Som teknologitung metode med stort forskningspotensiale bør St.Olavs hospital/NTNU gå foran i etableringen av den i Norge. Siden behandling med DBS i dag er en flerregional funksjon (Rikshospitalet – St.Olavs hospital) bør man evt. vurdere om begge steder skal kunne tilby dette for å unngå skjevhet i behandlingsindikasjoner og behandlingstilbud til henviste pasienter.

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

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
St. Olavs hospital	Nevroklirikken	Geir Bråthen, Klinikksjef

Innspill til Nye metoder

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

Innspillet blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum som blir publisert på nyemetoder.no. Husk derfor å ikke inkludere taushetsbelagte opplysninger som for eksempel LIS-priser eller informasjon som kan spores til enkeltpasienter.

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

Metode: ID2023_092 Magnetisk resonans (MR)-veiledet høy-intensitet fokusert ultralydbehandling av intrakranielle tumorer, nevrodegenerativ sykdom og smerter relatert til metastaser i bein (MRgFUS).	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	Det dreier seg om stereotaktisk behandling og såkalt «lesjonering» (engelsk: «lesioning») i hjernen, hvor behandlingsmodaliteten (fokusert ultralyd) kan brukes til å behandle svulster i hjernen, lage lesjoner i hjernen og til å behandle svulster i kraniet. Metoden har først og fremst etablert seg til å lage lesjoner i hjernen, og da primært til behandling av tremor (skjelving) ved bevegelsesforstyrrelser så som essensiell tremor og Parkinsons sykdom. Dette kan regnes som en etablert behandlingsmetode. Behandling av svulster og behandling av skjelettmetastaser må regnes som ny og på grensen til eksperimentell metode/behandling. For pasienter med tremor er gullstandardbehandlingen å anlegge dyp hjernestimulator (DBS). Denne behandlingen er godt etablert i Norge gjennom den flerregionale behandlingstjenesten for dyp hjernestimulering. Ikke alle pasienter egner seg for DBS, og for disse pasientene kan «lesjonering» være aktuelt. Denne type lesjoner kan lages med stråling (strålekniv, Gamma knife®) eller fokusert ultralyd. Pasienter som ikke egner seg for dyp hjernestimulering har allerede et behandlingstilbud i Norge i form av behandling med strålekniv (Nasjonal behandlingstjeneste i strålekniv).

	Studier viser sammenlignbare resultater og bivirkningsprofil med fokusert ultralyd og strålekniv, men de to modalitetene har likevel forskjeller: Først og fremst virker fokusert ultralyd allerede fra behandlingsdagen, mens effekten av strålekniv kommer gradvis i månedene etter behandling. Strålekniv (Gamma knife®, stereotactic radiosurgery) bør være komparator i en eventuell metodevurdering. Det bør også dyp hjernestimulering være. Når det gjelder behandling med fokusert ultralyd mot hjernesvulster og skjelettmetastaser finnes det godt etablerte behandlingstilbud både i form av stereotaktisk stråling (Haukeland, Gjøvik, Radiumhospitalet, Ålesund, Tromsø, Trondheim) og i form av konvensjonell strålebehandling (alle landets onkologiske avdelinger). I tillegg etableres jo proton-sentrene i Bergen og Oslo nå som også vil tjene denne pasientpopulasjonen, og enda i tillegg finnes etablert behandling med Laser interstitial thermal therapy (LITT) til behandling av svulster i hjernen. Særlig strålekniven, de stereotaktiske LINAC-ene og proton-behandling bør være komparatorer ved en evt. metodevurdering.
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -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? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	Det finnes allerede en etablert behandling for pasienter som ikke egner seg for dyp hjernestimulering, nemlig strålekniv. Tjenesten har et etablert behandlingstilbud for den aktuelle pasientpopulasjonen, og anledning til å behandle flere pasienter. Etter vårt skjønn, er det ikke veldig stort behov for enda en ny metode (fokusert ultralyd) som da vil komme i tillegg til dagens behandling. Vi tror ikke fokusert ultralyd vil få en sentral rolle i forhold til dagens alternativer, i alle fall ikke i forhold til dyp hjernestimulering. Det er metodefordeler med fokusert ultralyd over strålekniv, først og fremst at behandlingen virker umiddelbart og ikke over tid – men det kan også tenkes at strålekniven har metodefordeler over fokusert ultralyd i langtidsforløpet (f.eks. at behandlingen er mer varig).
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Det dreier seg ikke om veldig mange pasienter, ettersom de fleste kan tilbys dyp hjernestimulering. Vår erfaring ved NBT strålekniv er at det dreier seg om < 10 pasienter i Norge per år. Om tilbudet vårt var bedre kjent, så kan hende det dreier seg om det dobbelte antall.

Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	Bestillerforum bør gjøre seg kjent med antallet pasienter som er aktuell for den nye behandlingen, dvs. pasienter som ikke kan få DBS for tremor. Bestillerforum bør også gjøre seg kjent med det behandlingstilbudet som allerede er etablert for denne pasientpopulasjonen. Forslag til litteratur: 1) Stereotactic radiosurgery for tremor: systematic review, Nuria E. Martínez-Moreno et al, 23 Feb 2018, International Stereotactic Radiosurgery Society practice guidelines, PMID: 29473775 2) Stereotactic radiosurgery for essential tremor: Retrospective analysis of a 19-year experience, Ajay Niranjana et al, Mov Disord. 2017 May, PMID: 28319282 Resultatene fra disse studiene må sammenlignes med tilsvarende studier innen fokusert ultralyd, f.eks.: 1) A Randomized Trial of Focused Ultrasound Thalamotomy for Essential Tremor, N Engl J Med . 2016 Aug, PMID: 27557301 2) Focused Ultrasound for Essential Tremor: Review of the Evidence and Discussion of Current Hurdles, Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y) . 2017, PMID: 28503363
---	--

For metoder som ikke er legemidler (utstyr/prosedyrer) -Er du kjent med om det finnes leverandører av tilsvarende metoder/utstyr?	Nei.
--	-------------

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
Haukeland universitetssykehus	Nevrokirurgisk avdeling	Øystein Tveiten, fagansvarlig overlege, Nasjonal behandlingstjeneste i strålekniv Ruby Mahesparan, Avdelingssjef, overlege og fagligansvar for nevrokirurgi i Haukeland Universitets sykehus

Innspill til Nye metoder innhentet via Legeforeningens fagmedisinske foreninger

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

Innspillet blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum som blir publisert på nyemetoder.no. Husk derfor å ikke inkludere taushetsbelagte opplysninger som for eksempel LIS-priser eller informasjon som kan spores til enkeltpasienter.

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

Metode: ID2023_092: Høyintensiv ultralydbehandling av intrakranielle tumorer, nevrodegenerativ sykdom og smerter relatert til metastaser i bein. (MRgFUS)	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	Etablerte behandlingstilbud ved hjernetumor er resektiv kirurgi, cellegiftsbehandling og strålebehandling. Foreløpig data på MRgFUS i behandling av hjernetumor gjelder bruk av MRgFUS til åpning av blod-hjerne-barriere (BHB) for økt tilgjengelighet av cellegift lokalt ved primære hjernesvulster. Man har i eksperimentelle studier og dyremodeller sett økt tilgjengelighet av cellegift og en forbigående effekt på BHB ved bruk av MRgFUS. Safety og feasibility er etablert i disse eksperimentelle modellene, men det er ikke tilstrekkelige data på bruk hos mennesker eller på behandlingseffekt. Når det gjelder nevrodegenerativ sykdom er dette vurdert i et annet metodevarsel (ID2016_007). MRgFUS i behandling av skjelettmetastaser må vurderes av relevant spesialist/forening.
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -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? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	Det foreligger ikke nok data på bruk hos mennesker til at vi kan etablere behov eller vurdere effekt opp mot eksisterende behandling.
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Det foreligger ikke nok data på nytteverdi til at vi kan etablere behov eller pasientpopulasjon.
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	

For metoder som <u>ikke</u> er legemidler (utstyr/prosedyrer)	Kjenner kun til aktuelle leverandør.
---	--------------------------------------

-Er du kjent med om det finnes leverandører av tilsvarende metoder/utstyr?	
--	--

Avsender av faglig innspill: Ane Eidahl Konglund

Fagmedisinsk forening	Navn, stilling og arbeidsplass
Norsk Nevrokirurgisk Forening	Ane Eidahl Konglund, overlege i nevrokirurgi, NK avdeling, Nevroklubikken, OUS

Saksnummer: 169-23

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder
Dato:	10.11.2023

Anmodning om vurdering av ny formulering: Atezolizumab (Tecentriq) i subkutan formulering. Gjelder flere indikasjoner/metoder.

Hva saken omhandler i korte trekk

Leverandør (Roche) har sendt inn en anmodning om vurdering av atezolizumab (Tecentriq) i ny formulering (vedlagt).

Anmodningen gjelder vurdering av subkutan formulering (SC) for nåværende indikasjoner for intravenøs formulering (IV) av Atezolizumab (Tecentriq). Leverandør oppgir følgende ID-nummer i Nye metoder som aktuelle:

- [ID2016 045](#) A (Behandling av pasienter med PD-L1 positiv ikke-småcellet lungekreft som har progrediert etter behandling med kjemoterapi) Beslutning: Innføres.
- [ID2016 045](#) B (Behandling av pasienter med ikke-småcellet lungekreft uten positiv PD-L1 status som har progrediert etter behandling med kjemoterapi). Beslutning: Innføres ikke.
- [ID2016 046](#) (Behandling av blærekreft). Beslutning: innføres.
- [ID2018 031](#) Kombinasjonsbehandling med bevacizumab, paklitaxel og carboplatin til pasienter med ikke-småcellet lungekreft som har EGFR-mutasjon eller er ALK-positiv og som ikke lenger har nytte av målrettet behandling. Beslutning: Innføres.
- [ID2019 002](#) (I kombinasjon med nab-paklitaxel til behandling av voksne med inoperabel lokalavansert eller metastatisk trippel-negativ brystkreft med tumorer med PD-L1-uttrykk ≥ 1 %, som ikke tidligere har fått kjemoterapi for metastatisk sykdom. Beslutning: Innføres
- [ID2019 044](#) Kombinasjonsbehandling med kjemoterapi til førstelinjebehandling av utbredt småcellet lungekreft. Beslutning: Innføres. (Kommentar fra Sykehusinnkjøp: Her foreligger det en volumavtale)
- [ID2019 051](#) Behandling av PDL1-negativ, ikke-småcellet lungekreft hos pasienter med plateepitelkarsinom som tidligere har mottatt kjemoterapi. Beslutning: Innføres.
- [ID2020 006](#) Førstelinjebehandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med tumor som uttrykker PD-L1. Beslutning: Innføres.
- [ID2020 030](#) Kombinasjonsbehandling med bevacizumab til inoperabel levercellekarsinom hos pasienter som ikke tidligere har mottatt systemisk behandling Beslutning: Innføres)
- [ID2021 034](#) Monoterapi til behandling av voksne med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom som ikke anses som egnet for cisplatin og hvor tumor har et PD-L1-uttrykk $\geq 5\%$. Beslutning: Innføres.

I tillegg opplyser Sykehusinnkjøp at det være aktuelt å vurdere [ID2021 128](#) (Monoterapi til adjuvant behandling etter fullstendig reseksjon og platinabasert kjemoterapi av voksne pasienter med NSCLC med høy risiko for tilbakefall der tumor har PD-L1- ekspresjon i ≥ 50 % av tumorcellene (TC) og som ikke har EGFR-mutant eller ALK-positiv NSCLC), som ble besluttet innført av Beslutningsforum 25.09.2023.

NYE METODER

For alle indikasjonene må det tas stilling til om subkutan formulering kan erstatte intravenøs formulering.

Leverandør oppgir at forventet tidspunkt for markedsføringstillatelse for subkutan formulering er januar 2024. Leverandør oppgir at det er levert tilbud og at subkutan formulering allerede er rangert i anbudet 2307 onkologi.

Leverandør foreslår at det utarbeides et prisnotat med en enkel kostnadsoppstilling for IV vs. SC.

Bestillerforum bes om å ta stilling til om det skal gis oppdrag for subkutan formulering for en eller flere av de metodene/indikasjonene som er innført med intravenøs formulering.

Vedlegg:

- Anmodning om vurdering av ny formulering: Atezolizumab (Tecentriq) i subkutan formulering.

Anmodning om vurdering av legemiddel i Nye metoder

En leverandør som ønsker et legemiddel vurdert i Nye metoder skal rette en henvendelse til sekretariatet for Nye metoder ved å bruke dette skjemaet. Ved å sende en anmodning signaliserer leverandøren at de vil sende inn dokumentasjon for vurdering av et nytt legemiddel eller en indikasjonsutvidelse for et eksisterende legemiddel.

Utfylt anmodningsskjema sendes via e-post til Nye metoder nyemetoder@helse-sorost.no.

Informasjon om Nye metoder finnes på <https://nyemetoder.no>. Kontakt sekretariatet ved spørsmål.

Anmodningen sendes tidligst ved dag 120 i vurderingsprosessen hos European Medicines Agency (EMA) for nye legemidler i normal godkjenningsprosedyre og tidligst ved dag 1 for indikasjonsutvidelser og for nye legemidler i akselerert godkjenningsprosedyre.

Hele anmodningsskjemaet skal fylles ut. Nye metoder bruker anmodningen om vurdering til å planlegge vurderingsprosessen.

Leverandøren skal på anmodningstidspunktet ha en plan for når de skal levere dokumentasjon.

Merk: Skjemaet vil bli publisert i sin helhet.

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

1 Kontaktopplysninger	
Dato:	
Leverandør:	
Navn:	
Stilling:	
Telefon:	
E-post:	
Ekstern representasjon <i>OBS: Ved ekstern representasjon, vedlegg fullmakt</i>	
Navn/virksomhet	
Telefon/e-post	

2 Legemiddelinformasjon	
Gjelder anmodningen et nytt virkestoff?	
Handelsnavn	
Generisk navn (virkestoff(er))	

Innehaver av markedsføringstillatelse i Norge	
ATC-kode	
Administrasjonsform	
Farmakoterapeutisk gruppe og virkningsmekanisme. <i>Skriv kort</i>	
Hvilken indikasjon gjelder anmodningen?	

3 Historikk

Er legemidlet vurdert til andre indikasjoner tidligere i Nye metoder? <i>Hvis ja, oppgi ID-nummer i Nye metoder</i>	
Er du kjent med om andre legemidler er vurdert i Nye metoder til samme indikasjon? <i>Hvis ja, oppgi ID-nummer i Nye metoder</i>	

4 Forventet tidslinje

Prosedyrenummer for MT-saken i EMA	
Forventet tidspunkt (måned/år) for CHMP positive opinion i EMA	
Forventet tidspunkt (måned/år) for markedsføringstillatelse (MT) i Norge	
Forventet tidspunkt (kvartal/år) for levering av dokumentasjon til Statens legemiddelverk <i>Tidspunkt må oppgis</i>	

5 Diagnostikk og ressursbruk

Fyll inn der det er relevant

Vil anvendelse av legemidlet kreve diagnostisk test for analyse av biomarkør?	
Hvilken biomarkør(er) er aktuell og hvilke publikasjoner beskriver dette?	
<i>Henvis til publikasjoner</i>	

Kjenner dere til om diagnostikk kan utføres i offentlig helsetjeneste eller om den må utføres av ekstern leverandør?	
Kjenner dere til om innføring vil kreve etablering av annen/ny infrastruktur? <i>For eksempel tilpasset analysemaskin, digital patologi/AI-basert analyse, proteomikk, funksjonelle tester m.m.?</i>	
Pre-analytiske forhold <i>F.eks. kreves biopsiering, annen prøvetakning, prøveprosessering m.m.</i>	
Testutførelse: er det behov for etablering av én spesifikk test eller er biomarkør allerede etablert i helsetjenesten (f.eks. i genpanel)?	
Beskrivelse av avlesning av resultat inkl. dataanalyseprogram dersom det er nødvendig.	
Hvilke pasientgrupper må testes og hva er forventet andel funn som gir behandlingsmulighet?	

6 Sykdommen og eksisterende behandling

Sykdomsbeskrivelse <i>Kort beskrivelse av sykdommens patofysiologi og klinisk presentasjon / symptombilde, eventuelt inkl. referanser</i>	
Fagområde <i>Angi hvilket fagområde som best beskriver metoden</i>	
Kreftområde <i>Hvis metoden gjelder fagområdet Kreftsykdommer, angi hvilket kreftområde som er aktuelt</i>	
Dagens behandling <i>Nåværende standardbehandling i Norge, inkl. referanse</i>	

Prognose <i>Beskriv prognosen med nåværende behandlingstilbud, inkl. referanse</i>	
Det nye legemidlets innplassering i behandlingsalgoritmen	
Pasientgrunnlag <i>Beskrivelse, insidens og prevalens av pasienter omfattet av aktuell indikasjon* i Norge, inkl. referanse.</i> <i>Antall norske pasienter antatt aktuell for ny behandling</i> <i>* Hele pasientgruppen som omfattes av aktuell indikasjon skal beskrives</i>	

7 Kan legemidlet vurderes som sammenlignbart med andre legemidler og inngå i anbud?	
Er det eksisterende anbud på terapiområdet?	
Finnes det andre legemidler med lignende virkningsmekanisme og /eller tilsvarende effekt (for samme indikasjon)?	
Vurderer leverandøren at legemidlet er sammenlignbart med andre legemidler?	

8 Studiekarakteristika for relevante kliniske studier			
	Studie 1	Studie 2	Studie 3
Studie ID <i>Studienavn, NCT-nummer, hyperlenke</i>			
Studietype og -design			
Formål			
Populasjon <i>Viktige inklusjons- og eksklusjonskriterier</i>			

	Studie 1	Studie 2	Studie 3
Intervensjon (n) <i>Dosering, doseringsintervall, behandlingsvarighet</i>			
Komparator (n) <i>Dosering, doseringsintervall, behandlingsvarighet</i>			
Endepunkter <i>Primære, sekundære og eksplorative endepunkter, herunder definisjon, målemetode og ev. tidspunkt for måling</i>			
Relevante subgruppeanalyser <i>Beskrivelse av ev. subgruppeanalyser</i>			
Oppfølgingstid <i>Hvis pågående studie, angi oppfølgingstid for data som forventes å være tilgjengelige for vurderingen i Legemiddelverket samt den forventede/planlagte samlede oppfølgingstid for studien</i>			
Tidsperspektiv resultater <i>Pågående eller avsluttet studie? Tilgjengelige og fremtidige datakutt</i>			
Publikasjoner <i>Tittel, forfatter, tidsskrift, årstall. Ev. forventet tidspunkt for publikasjon</i>			

9 Igangsatte og planlagte studier

Er det pågående eller planlagte studier for legemidlet innenfor samme indikasjon som kan gi ytterligere informasjon i fremtiden? <i>Hvis ja, oppgi forventet tidspunkt</i>	
Er det pågående eller planlagte studier for legemidlet for andre indikasjoner?	

10 Forventet helseøkonomisk dokumentasjon

Angi informasjon om den forventede helseøkonomiske analysen

Type helseøkonomisk analyse <i>F.eks. kostnad-per-QALY analyse eller kostnadsminimeringsanalyse (Begrunn forslaget)</i>	
Pasientpopulasjonen som den helseøkonomiske analysen baseres på, herunder eventuelle subgrupper. <i>Grunnanalysen (basecase) skal omfatte hele pasientpopulasjonen omfattet av ansøkt indikasjon.</i>	
Hvilken dokumentasjon skal ligge til grunn for relativ effekt? <i>(H2H studie, ITC, konstruert komparatorarm)</i>	
Hvilken dokumentasjon skal ligge til grunn for helserelatert livskvalitet?	
Forventet legemiddelbudsjett i det året med størst budsjettvirkning i de første fem år.	

11 Aktuelt for FINOSE?

Kan legemidlet være aktuelt for utredning i FINOSE (ja/nei) <i>Dersom nei, hvorfor ikke?</i>	
---	--

12 Andre relevante opplysninger <i>Opplys om andre forhold som Nye metoder bør være oppmerksomme på.</i>	
Har dere vært i kontakt med klinikere ved norske helseforetak om dette legemidlet/indikasjonen? Ja/nei Hvis ja, hvem har dere vært i kontakt med og hva har de bidratt med? <i>(Relevant informasjon i forbindelse med rekruttering av fageksperter i Nye metoder)</i>	
Anser leverandør at det kan være spesielle forhold ved dette legemidlet som gjør at en innkjøpsavtale ikke kan basere seg på flat rabatt for at legemidlet skal kunne oppfylle prioriteringskriteriene (ja/nei)? Hvis ja, skal eget skjema fylles ut og sendes nyelegemidler@sykehusinnkjop.no samtidig med at dokumentasjon sendes til Statens legemiddelverk for metodevurdering. Informasjon og skjema: https://www.sykehusinnkjop.no/om-oss/informasjon-og-opplering/	
Andre relevante opplysninger?	

Saksnummer: 170-23

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder og Statens legemiddelverk
Dato:	09.11.2023

Oppdrag: ID2022_117 Pembrolizumab (Keytruda) til adjuvant behandling av ikke-småcellet lungekreft (NSCLC). Forslag til endring av oppdrag. Innspill fra firma.

Bestillerforum for nye metoder ga 26.09.2022 følgende oppdrag:

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for pembrolizumab (Keytruda) til adjuvant behandling av ikke-småcellet lungekreft (NSCLC). Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Firma har nå sendt inn et innspill hvor de foreslår at oppdraget endres til forenklet prosess med prisnotat fra Sykehusinnkjøp uten behov for dokumentasjon til Statens legemiddelverk. Eventuelt kan for en forenklet metodevurdering innsendelse av dokumentasjonsgrunnlag gjøres i løpet av kort tid.

Vedlegg:

- ID2022_177 Pembrolizumab (Keytruda) – Innspillskjema.

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 vil nye forslag/metodevarsler ha statusen «Forslag mottatt/åpent for innspill» før behandling i Bestillerforum RHF. Utfylt skjema sendes 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 (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*:	ID2022_117
Metodens tittel:	Pembrolizumab (Keytruda) til adjuvant behandling av ikke-småcellet lungekreft (NSCLC)

*ID-nummer finner du på metodesiden på nyemetoder.no og har formen ID2020_XXX

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Navn	Søren Toksvig Klitkou
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	MSD (Norge) AS
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	Soren.klitkou@merck.com

3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)
Søknad om endret vedtak (forenkling) for ID2022_117 Viser til oppdrag om metodevurdering (løp C) hos SLV gitt 26.09.2022 og markedsføringstillatelse i 16.oktober 2023 for adjuvant behandling med pembrolizumab av ikke-småcellet lungekreft med høy risiko for tilbakefall etter fullstendig reseksjon og platinabasert kjemoterapi. I tiden fra dato for bestilt løp i Bestillerforum til MT for indikasjonsutvidelsen 16.oktober 2023 er behandlingslandskapet for adjuvant NSCLC endret.

MSD er av den oppfattelse at endret behandlingslandskap og sannsynligheten for at adjuvant behandling med pembrolizumab oppfyller prioriteringskriteriene taler for endring til forenklet vedtak for ID2022_117 og ber Bestillerforum vurdere dette.

Vi foreslår forenklet prosess med prisnotat fra Sykehusinnkjøp uten behov for dokumentasjon til Statens legemiddelverk. Eventuelt kan for en forenklet metodevurdering innsendelse av dokumentasjonsgrunnlag gjøres i løpet av kort tid.

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?

Keytruda er allerede godkjent for NSCLC basert på fire metodevurderinger med vurdering av kostnadseffektivitet, ID2014_041, ID2016_067, ID2018_043 og ID2018_125.

For ID2023_091 har MSD nylig sendt inn anmodningsskjema, hvor vi ber om forenklet prosess. Dette er en tilgrensende indikasjon for Keytruda i neoadjuvant + adjuvant (perioperativ) behandling av stadium IIa-IIIb AJCC v.8) ikke-småcellet lungekreft, NSCLC.

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

Beskriv kortfattet:

Metoden gjelder adjuvant behandling med pemrolizumab etter kirurgi og platinabasert cellegiftbehandling, for pasienter med ikke-småcellet lungekreft i stadie IB (T ≥4 cm) -IIIA (etter AJCC v.7).

Adjuvant cellegiftbehandling anbefales i dag for pasienter operert for ikke-småcellet lungekreft, med stadium IIA eller høyere hos pasienter under 70 år, samt biologisk yngre pasienter over 70 år, forutsatt et ukomplisert postoperativt forløp og at pasienten fremstår i god form (ECOG0–1). Årsrapporten fra nasjonalt kvalitetsregister for lungekreft 2022 viser at hhv 63%, 37% og 9% av pasientene i stadium II og høyere i aldersgruppene 0-69 år, 70-74 og 75+ år mottok adjuvant behandling etter operasjon. Dette utgjør 189 pasienter per år. TPS>=50 og TPS<50 utgjør hhv 40% og 60% av disse pasientene.

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

Alternativer til adjuvant behandling med pembrolizumab kan være:
-Adjuvant behandling med kjemoterapi

- Atezolizumab hvis TPS $\geq$ 50 % (ID2021_128, godkjent august 2023)
- Pasienter egnet for kurativ behandling som får stråling

Andelen pasienter med lungekreft i Norge som mottar kurativ behandling, enten i form av kirurgi, stereotaksi eller en kombinasjon av medikamenter og stråling i kurative (tidlig stadium) er ca. 40 %.

For medikamentell behandling av pasienter med PD-L1 <50%: Adjuvant cellegiftbehandling med 4 platinumholdige kurer.

For medikamentell behandling av pasienter med PD-L1 $\geq$ 50%: Atezolizumab (Tecentriq) som adjuvant behandling. Behandlingstid i 1år.

For pasienter som er medisinsk inoperable i stadium I, og noen i stadium II, kan tilbys stereotaktisk strålebehandling. I tillegg kan pasienter til og med stadium III behandles med kurativ fraksjonert strålebehandling i kombinasjon med kjemoterapi.

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

For pasienter og behandlere kan behandling med adjuvant pembrolizumab knyttes til følgende utfall:

Det tar sikte på med adjuvant er at pasientene unngår tilbakefall og/eller at kreften metastaserer. Behandling kan også medføre endret helserelatert livskvalitet.

For pasienter og behandlere kan mulighet for infusjon hver 6. uke være en fordel.

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)

MT for indikasjonsutvidelsen 16. oktober 2023

10. Andre kommentarer

MSD mener at det er høy sannsynlighet for at adjuvant behandling med pembrolizumab etter kjemoterapi for tidlig behandling av lungekreft oppfyller prioriteringskriteriene og ber derfor om en forenklet vurdering av denne saken for å sikre rask legemiddeltilgang for en pasientgruppe med et udekket medisinsk behov. Grunnet allerede godkjent behandling med PD-L1 hemmeren atezolizumab for pasientgruppen TPS $\geq$ 50% ber MSD om at Bestillerforum vurderer om saken kan sendes Sykehusinnkjøp for forberedelse av beslutning.

Når det gjelder sannsynlighet for oppfyllelse av prioriteringskriteriene: Av totalt 13 positive beslutninger basert på kostnad-nytte vurdering, har pembrolizumab tidligere blitt metodevurdert og godkjent for fire indikasjoner ved metastatisk NSCLC. Pembrolizumab er også metodevurdert og godkjent for adjuvant behandling av melanom og perioperativ behandling av trippel negativ brystkreft (TNBK). Behandling i tidlig stadium av kreft resulterer ofte i lavere ICER enn behandling i metastatisk stadium. At man oppnår lavere ICERe i tidlige kreftstadier skyldes også at man ved tidlig behandling kan unngå metastatisk sykdom med konsekvenser for behandling, behandlingsslengde og prognose.

Vi foreslår forenklet prosess med prisnotat fra Sykehusinnkjøp uten behov for dokumentasjon til Statens legemiddelverk. Eventuelt kan for en forenklet metodevurdering innsendelse av dokumentasjonsgrunnlag gjøres i løpet av kort tid. Dersom vedtak om kostnad-nytte analyse fra 26.09.2022 opprettholdes kan MSD levere dokumentasjonsgrunnlag Q1-Q2 2024.

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 MSD (Norge) AS som markedsfører Keytruda

Saksnummer: 171-23

Notat til Bestillerforum

Til:	Bestillerforum
Fra:	Statens legemiddelverk
Dato:	06-11-2023

Hva saken omhandler i korte trekk

Finansieringsansvaret for mavakamten (Camzyos) til behandling av symptomatisk obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati blir plassert hos de regionale helseforetakene fra 01.01.2024.

Bakgrunn for saken

Mavakamten fikk markedsføringstillatelse i EMA 26-06-2023 til behandling av symptomatisk (New York Heart Association, NYHA, klasse II-III) obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati (oHCM) hos voksne pasienter.

Mavakamten ble metodevarslet 18-03-2022: [LM02522-Mavacamten---hypertrofisk-kardiomyopati.pdf \(legemiddelverket.no\)](#). Finansieringsansvaret ble plassert hos folketrygden (blåresept).

Legemiddelverket mottok 27-06-2023 dokumentasjon til metodevurdering av mavakamten fra legemiddelfirmaet Bristol-Myers Squibb (BMS), og metodevurdering for folketrygden (blåresept) pågår. En kostnad-per-QALY analyse inngår i innsendt dokumentasjon.

Helsedirektoratet har besluttet at finansieringsansvaret for mavakamten plasseres hos de regionale helseforetakene fra 01-01-2024.

Mavakamten ble markedsført i Norge 15-10-2023.

Anbefaling til Bestillerforum

Legemiddelverket vurderer at det er behov for metodevurdering av mavakamten (Camzyos) til behandling av symptomatisk (New York Heart Association, NYHA, klasse II-III) obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati (oHCM) hos voksne pasienter. Det finnes klinisk dokumentasjon som er egnet som grunnlag for en kostnad-per-QALY analyse. Innsendt dokumentasjon fra BMS, og pågående metodevurdering, kan benyttes.

Saksnummer: sak 172-23

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder
Dato:	09.11.2023

ID2023_074 og ID2023_075 Kontinuerlig glukosemåling og flash glukosemåling ved diabetes type I og II. Forslag om endring av oppdrag. Innspill fra firma.

Hva saken omhandler i korte trekk

- Bestillerforum gav 19.06.2023 følgende to oppdrag:
 - ID2023_074: En forenklet metodevurdering gjennomføres ved Folkehelseinstituttet for kontinuerlig glukosemåling og flash glukosemåling ved diabetes type I. Metodevurderingen skal inneholde en vurdering og formidling av metodevurderingen fra det danske Behandlingsrådet.
 - ID2023_075: En fullstendig metodevurdering gjennomføres ved Folkehelseinstituttet for kontinuerlig glukosemåling og flash glukosemåling ved diabetes type II. Metodevurderingen avgrenses til subgrupper i dialog med oppnevnte fageksperter og Bestillerforum for nye metoder.
- Firma Abbott Diabetes Care som er leverandør av FreeStyle Libre har nå sendt inn et innspill hvor de foreslår at de eksisterende oppdragene fra Bestillerforum endres slik at kun kontinuerlig glukosemåling («realtime» CGM) blir vurdert av Nye Metoder. Hele innspillet fra firma er vedlagt. Firma skriver blant annet følgende i sitt innspill:
 - » *FreeStyle Libre 3 rangeres som førsteprioritet i det nasjonale anbudet som implementeres 1 januar 2024. FreeStyle Libre 3 er en kontinuerlig glukosemåler. Flash glukosemåler (isCGM FreeStyle Libre 2) vil ikke tilbys i sykehusanbudet. Det er sendt søknad til HELFO om å innta Flash glukosemåler (isCGM FreeStyle Libre 2) over produkt og prislisten for forbruksmateriell for diabetes jf. blåreseptforskriften § 5 (søknad kan ettersendes). For at HELFO skal kunne vurdere søknaden så foreslår vi at sak ID2023_075 og sak ID2023_074 endres slik at kun kontinuerlig glukosemåling («realtime» CGM) blir vurdert av Nye Metoder. «*
 - » *Sak ID2023_075 omhandler pasienter med diabetes type 2, som i utgangspunktet skal behandles i primærhelsetjenesten. Dersom HELFO kan innvilge søknaden om å innta Flash glukosemåling så vil vi foreslå at sak ID2023_075 trekkes i sin helhet.»*

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 vil nye forslag/metodevarsler ha statusen «Forslag mottatt/åpent for innspill» før behandling i Bestillerforum RHF. Utfylt skjema sendes 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 (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*:	ID2023_075 og ID2023_074
Metodens tittel:	Kontinuerlig glukosemåling og flash glukosemåling - Indikasjon I og II

*ID-nummer finner du på metodesiden på nyemetoder.no og har formen ID2020_XXX

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Navn	Kristine Kolset
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Abbott Diabetes Care Norge
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	Kristine.kolset@abbott.com / +4793688544

3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)
Informasjon vedrørende sak ID2023_075 og sak ID2023_074; Kontinuerlig glukosemåling og flash glukosemåling – Indikasjon I og II Abbott Diabetes Care Norge ønsker å komme med to innspill til behandling av sak ID2023_075 og sak ID2023_074. 1. FreeStyle Libre 3 rangeres som førsteprioritet i det nasjonale anbudet som implementeres 1 januar 2024. FreeStyle Libre 3 er en kontinuerlig glukosemåler. Flash glukosemåler (isCGM FreeStyle Libre 2) vil ikke tilbys i sykehusanbudet. Det er sendt søknad til HELFO om å innta Flash glukosemåler (isCGM FreeStyle Libre 2) over produkt og prislisten for forbruksmateriell

for diabetes jf. blåreseptforskriften § 5 (søknad kan ettersendes). For at HELFO skal kunne vurdere søknaden så foreslår vi at **sak ID2023_075 og sak ID2023_074 endres slik at kun kontinuerlig glukosemåling («realtime» CGM) blir vurdert av Nye Metoder.**

2.

I henhold til veilederen til håndtering av medisinsk utstyr i Nye metoder¹ så skal Nye Metoder kun behandle saker der pasientene behandles i spesialisthelsetjenesten:

«Systemet for Nye metoder gjelder i første rekke innføring av metoder i spesialisthelsetjenesten, dermed blir det innledningsvis relevant å avklare om metoden er aktuell for bruk i spesialisthelsetjenesten».

Sak ID2023_075 omhandler pasienter med diabetes type 2, som i utgangspunktet skal behandles i primærhelsetjenesten. Dersom HELFO kan innvilge søknaden om å innta Flash glukosemåling så vil vi **foreslå at sak ID2023_075 trekkes i sin helhet.**

Pasienter med diabetes type 2 er en stadig økende gruppe pasienter som i utgangspunktet skal behandles i primærhelsetjenesten. Det er hverken samfunnsøkonomisk eller bærekraftig at gruppen fortsetter å bli henvist til spesialisthelsetjenesten.

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: 2019

Hvor er eventuelt metoden i bruk: spesialisthelsetjenesten

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

Beskriv kortfattet: Pasienter med diabetes.

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

Beskriv kortfattet: Behandlingsalternativet til flash glukosemåling er real-time kontinuerlig glukosemåling.

Tradisjonelt har blodglukosemåling i finger vært benyttet før man fikk tilgang til flash og kontinuerlig glukosemåling. Studier med pasienter som blir satt på flash eller kontinuerlig glukosemåler har vist til nedgang i HbA1c (langtidsblodsukker), færre langtidskomplikasjoner,

¹ Veiledende kriterier for medisinsk utstyr i Nye metoder (29.06.17).pdf

færre sykehusinnleggelser og øket livskvalitet sammenlignet med tradisjonell blodglukosemåling. Studier med registerdata fra Sverige og Frankrike bekrefter disse resultatene (kan ettersendes).

The European Association for the Study of Diabetes (EASD) og the American Diabetes Association (ADA) lanserte i 2022 sin nye konsensusrapport om behandling av hyperglykemi ved diabetes type 2. Rapporten skisserer hvordan internasjonale eksperter mener at diabetes type 2 best forbygges og behandles;

“In individuals with type 2 diabetes treated with insulin, CGM, both intermittently scanned CGM and real-time CGM, has gained traction, with evidence that CGM results in better overall glucose control as defined by HbA1c and time in range (3.9–10.0 mmol/l [70–180 mg/dl]), fewer hyperglycemic and hypoglycemic episodes and improvements in diabetes distress.”

“Practical tips for clinicians: Consider CGM in people with type 2 diabetes on insulin.”

Studier med ulike endepunkter som HbA1c, sykehusinnleggelser og langtidskomplikasjoner kan ettersendes ved forespørsel.

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:

Det foreligger omfattende klinisk dokumentasjon, både RCT og RWE, med bruk av både flash og kontinuerlig glukosemåling i ulike studiepopulasjoner og med ulike kliniske endepunkter. Studiene viser ulike fordeler som nedgang i HbA1c, langtidskomplikasjoner og sykehusinnlegger.

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: Ja. CE-merking foreligger. Produktene er CE merket i henhold til MDR. Produktene er godkjent for å foreta medisinske behandlingsbeslutninger. Kan ettersendes ved forespørsel.

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

Copenhagen Economics utarbeidet i 2022 en økonomisk rapport på vegne av Abbott Diabetes Care Norge². Rapporten viser blant annet til at «*nettokostnaden ved å tilby flashglukosemålere til personer med diabetes type 2 på insulinbehandling i Norge er lavere enn innkjøpskostnaden*» og at «*flash glukosemåling er kostnadseffektive; kostnaden per QALY ligger langt under den norske terskelverdien*» (rapporten kan ettersendes ved forespørsel).

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 ansatt i Abbott Diabetes Care som Market Access Manager for Norge. Abbott Diabetes Care er leverandør av FreeStyle Libre produktporteføljen.

² Flash glucose monitoring - Copenhagen Economics

Saksnummer: 173-23

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder
Dato:	10.11.2023

Oppdrag: ID2023_074 Kontinuerlig glukosemåling og flash glukosemåling ved diabetes type I. Forenklet metodevurdering fra Folkehelseinstituttet. Til utkvittering.

Hva saken omhandler i korte trekk

Bestillerforum for nye metoder ga 19.06.2023 følgende oppdrag:
En forenklet metodevurdering gjennomføres ved Folkehelseinstituttet for kontinuerlig glukosemåling og flash glukosemåling ved diabetes type I. Metodevurderingen skal inneholde en vurdering og formidling av metodevurderingen fra det danske Behandlingsrådet.

Folkehelseinstituttet har nå levert en forenklet metodevurdering.

Vedlegg:

- ID2023_074 Sensorbaserte glukosemålere ved diabetes type I: forenklet metodevurdering fra Folkehelseinstituttet.

RAPPORT

2023

FORENKLET METODEVURDERING

Sensorbaserte
glukosemålere ved
diabetes type I

Utgitt av Folkehelseinstituttet
Område for helsetjenester

Tittel Sensorbaserte glukosemålere ved diabetes type I: forenklet metodevurdering

English title Sensor based glucose monitoring in type I diabetes: rapid HTA

Ansvarlig Gun Peggy Strømstad Knutsen, konstituert direktør

Forfattere Kjetil G. Brurberg,
Jan Marcus Sverre,

ISBN 978-82-8406-416-1

Publikasjonstype Forenklet metodevurdering

Antall sider 21 (23 inklusiv vedlegg)

Oppdragsgiver Bestillerforum for nye metoder

Emneord Diabetes, CGM

Sitering Brurberg KG, Sverre JM. Sensorbaserte glukosemålere ved diabetes type I: forenklet metodevurdering. [Sensor based glucose monitoring in type I diabetes: rapid HTA]. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2023.

Innhold

INNHold	3
HOVEDBUDSKAP	4
FORORD	5
INNLEDNING	6
EFFEKT OG SIKKERHET	7
Formidling av metode	7
Formidling av resultater	7
PASIENTPERSPEKTIV	9
Formidling av metode	9
Formidling av resultater	9
ORGANISATORISKE KONSEKVENSER	10
HELSEØKONOMI	11
Formidling av metode	11
Formidling av resultater	13
BEHANDLINGSRÅDETS ANBEFALING	15
RELEVANS FOR NORSKE FORHOLD	16
Overordnet vurdering	16
Effekt og sikkerhet	16
Pasientperspektiv	16
Helseøkonomiske analyser	16
Klinisk praksis	19
KONKLUSJON	20
REFERANSER	21
VEDLEGG I: BUDSJETTKONSEKVENSANALYSE	22
VEDLEGG II: AKTIVITETSLOGG	23

Hovedbudskap

Sensorbasert glukosemåling, herunder kontinuerlig og flash glukosemonitorering (rtCCM/FGM), medfører at pasienter lettere kan overvåke blodsukkernivået og dosere insulin mer nøyaktig enn ved tradisjonelle fingerstikk-målinger (SMBG). I denne forenklete metodevurderingen oppsummerer vi resultater fra en rapport om sensorbaserte glukosemålere til pasienter med diabetes type 1 som det danske Behandlingsrådet publiserte i 2023.

Behandlingsrådet konkluderte med at sensorbasert glukosemålere kan redusere risikoen for ikke-alvorlige hypoglykemiske hendelser og føre til at pasienter befinner seg i riktig blodsukkerintervall i større deler av døgnet. I en spørreundersøkelse svarte 92% av pasientene at de foretrakk sensorbasert glukosemåling fremfor SMBG, men 8% svarte at de foretrakk SMBG.

En helseøkonomisk analyse med livsløpstilnærming i et begrenset samfunnsperspektiv viste at sensorbaserte glukosemålere har lavere kostnader og større nytte enn SMBG. Resultatene var følsomme overfor endringer i kostnaden til sensorbaserte glukosemålere. I en terskelanalyse viste Behandlingsrådet at en innføring av sensorbaserte glukosemålere til alle pasienter med diabetes type 1 kan antas å være kostnadsnøytralt ved en pris på DKK 12 305 per sensor.

Folkehelseinstituttet vurderer at resultatene i Behandlingsrådets rapport i stor grad kan overføres til norske forhold. En enkel budsjettkonvensanalyse tilpasset norske forhold indikerer at spesialisthelsetjenestens kostnader ved innføring vil utgjøre 43,5 millioner kr det første året og at aggregerte kostnader over fem år anslagsvis vil utgjøre 345 millioner norske kroner.

Tittel:

Sensorbaserte glukosemålere for blodsuktermåling ved diabetes type 1: forenklet metodevurdering

Hvem står bak denne publikasjonen?

Folkehelseinstituttet, på oppdrag fra Bestillerforum for nye metoder

Datagrunnlag

Dette er en norskspråklig formidling av en metodevurdering fra det danske Behandlingsrådet

Forord

Område for helsetjenester, Folkehelseinstituttet (FHI), fikk i juni 2023 i oppdrag av Bestillerforum for nye metoder å utføre en forenklet metodevurdering av kontinuerlig blodsuktermåling for pasienter med diabetes type I. Oppdraget beskriver at metodevurderingen skal baseres på en vurdering og formidling av en metodevurdering om samme tema som ble publisert av det danske Behandlingsrådet i mars 2023.

I denne formidlingssaken gir vi en kort norskspråklig oppsummering av fremgangsmåter og hovedfunn fra Behandlingsrådets metodevurdering. For mer detaljerte beskrivelser av metoder og resultater henviser vi til [Behandlingsrådets rapport](#).

Oppgitte interessekonflikter

Begge forfattere har fylt ut et skjema som kartlegger mulige interessekonflikter. Ingen oppgir interessekonflikter.

Kjetil G. Brurberg
Avdelingsdirektør

Innledning

Sensorbasert glukosemåling, herunder kontinuerlig vevs glukosemonitorering (rtCGM) og flash glukosemonitorering (FGM), er systemer som består av en sensor som sitter rett under huden, en sender og en mottaker eller app i mobiltelefonen. Med slikt utstyr kan man følge blodsukkernivået tettere og dosere insulin mer nøyaktig enn ved tradisjonelle fingerstikksmålinger av kapillært blod (SMBG). Apparatene gir mulighet for å skru på varsler eller alarmer som aktiveres når blodsukkeret blir svært høyt (hyperglykemisk hendelse) eller svært lavt (hypoglykemisk hendelse).

I 2018 besluttet Beslutningsforum at CGM kunne tilbys alle barn < 18 år med diabetes. Nye metoder startet da en prosess for å avgjøre om også voksne pasienter skulle tilbys sensorbasert glukosemåling. Prosessen ble senere satt på vent, blant annet grunnet uklarheter rundt finansieringsansvar. I mellomtiden har Helsedirektoratets nasjonale faglige retningslinje pekt på at pasienter med diabetes type 1 bør vurderes med tanke på sensorbasert glukosemåling (4). I Norge er SMBG finansiert over blåresept-forskriften, mens sensorbaserte glukosemålere og insulinpumper finansieres over helseforetakenes budsjetter. Økt bruk av sensorsbaserte glukosemålere gir derfor økte kostnader for helseforetakene.

Det er omtrent 28 000 voksne pasienter (≥ 18 år) med diabetes type 1 i Norge (1). Diabetesregisteret for voksne rapporterte at det var registrert 21 059 voksne pasienter med diabetes type 1 ved norske diabetespoliklinikker i 2022. Av disse hadde 87% utstyr for sensorbasert glukosemåling, det vil si cirka 18 300 pasienter. Vi antar at det kun er et fåtall av voksne pasienter med type 1 diabetes som bruker rtCGM eller FGM som ikke følges opp på en diabetespoliklinikk. Når man sammenligner ulike diabetespoliklinikker så varierer andelen voksne pasienter med diabetes type 1 som bruker rtCGM/FGM fra rundt 80% til opp mot 100%. Det innebærer at det i slutten av 2022 var rundt 10 000 voksne pasienter med diabetes type 1 som ikke hadde rtCGM/FGM. Blant de 10 000 pasientene som i dag ikke benytter rtCGM/FGM kan man forvente at noen foretrekker SMBG eller ikke har behov for rtCGM/FGM, mens den resterende andelen kan være kandidater for bruk av denne typen utstyr.

Behandlingsrådet i Danmark publiserte i 2023 en omfattende metodevurdering av sensorbasert glukosemåling for voksne med diabetes type 1 (2). I det følgende formidler FHI resultater fra Behandlingsrådets analyse av effekt og sikkerhet, organisatoriske konsekvenser, pasientperspektiv og helseøkonomiske analyser av rtCGM/FGM som alternativ til SMBG blant voksne pasienter med diabetes type 1. FHI vurderer også metodevurderingens begrensinger og relevans for norske forhold.

Effekt og sikkerhet

Formidling av metode

Metodevurderingen fra Behandlingsrådet benyttet tradisjonelle metoder med systematiske litteratursøk for å oppsummere studier om effekt og sikkerhet. PICO var avgrenset til voksne pasienter (≥ 19 år) med diabetes type I som mottar behandling med insulin via insulinpumpe eller subkutane injeksjoner. Intervensjon er definert som sensorbaserte glukosemålere, herunder både sanntids kontinuerlige glukosemålere (rt-CGM) og flash glukosemålere (FGM). Komparator var definert som selvmonitorering av blodglukose med fingerstikk, strips og blodglukosemåler. Følgende utfall ble vurdert: HbA1c, «Time in range», frykt for hypoglykemi, livskvalitet, alvorlige hypoglykemiske hendelser, ikke-alvorlige hypoglykemiske hendelser og glykemisk variabilitet. Den danske metodevurderingen inkluderte bare randomiserte kontrollerte studier med mer enn én ukes oppfølgingstid. Studier som benyttet sensorteknologi uten mulighet for å aktivere alarmer, for eksempel FreeStyle Libre 1, ble ekskludert.

Forfatterne av den danske rapporten vurderte risiko for skjevheter i de inkluderte studiene med RoB2. Resultatene ble sammenstilt i metaanalyser og vurdert med GRADE. Vi vurderte kvaliteten til den systematiske oversikten fra Behandlingsrådet til moderat med AMSTAR (3). Årsaken til at tillit ble vurdert til moderat heller enn høy var primært at mulige interessekonflikter i primærstudiene ikke er tydelig rapportert.

Formidling av resultater

Metodevurderingen fra Behandlingsrådet identifiserte 24 artikler som ble inkludert i analysen av effekt og sikkerhet. Oppfølgingstiden varierte mellom 100 dager og ett år. Det ble utført subgruppeanalyser med tanke på hvilken administrasjonsform som var brukt for administrasjon av insulin som var benyttet i studiene: kontinuerlig subkutan insulininjeksjon (CSII), multiple daglige injeksjoner (MDI) eller blandet administrasjon.

Resultatene fra kunnskapsoppsummeringen om effekt og sikkerhet er oppsummert i tabell 1. De fire første utfallene i tabellen ble vurdert å være svært viktig, mens ikke-alvorlige hypoglykemiske hendelser og glykemisk variabilitet ble vurdert som viktig.

Tabell 1 GRADE ‘summary of findings’ tabell for de undersøkte utfallene. De fire første utfallene i tabellen ble vurdert å være kritisk viktig, mens de to siste utfallene ble vurdert å være viktig

Utfall (Ant. Studier)	Antall pasienter		Relativ effekt (95% KI)	Absolutt effekt (95% KI)	Tillit til resultatet ¹
	Sensor	SMBG			
HbA1c (10)	735	665	-	MD 4,25 mmol/mol lavere (5,53 lavere til 2,97 lavere)	+ - - - Svært lav
Time in range (7)	591	569	-	MD 7,05 prosentpoeng høyere (5,08 høyere til 9,01 høyere)	+ + + - Moderat
Frykt for hypoglykemi (1)	45	42	-	MD 0 (10,3 lavere til 10,3 høyere)	+ - - - Svært lav
Alvorlige hypoglykemiske hendelser (8)	32/608	45/548	RR 0,83 (0,59 til 1,17)	14 færre per 1000 (34 færre til 14 flere)	+ + - - Lav
Ikke-alvorlige hypoglykemiske hendelser (3)	157	153	-	MD 0,5 lavere (0,8 lavere til 0,2 lavere)	+ + + - Moderat
Glykemisk variabilitet (6)	398	323	-	MD 4,23 lavere (6,33 lavere til 2,14 lavere)	+ - - - Svært lav
¹ Tilliten til resultatet handler om hvor trygge vi kan være på at resultatet gjenspeiler den sanne effekten. MD: Mean difference (gjennomsnittlig forskjell)					

Fagutvalget som ble oppnevnt av Behandlingsrådet betraktet bedringen i utfallet «Time in range» som analysens viktigste funn. Den påviste effektforskjellen i dette utfallet ble betraktet som klinisk viktig siden bedring i «Time in range» kan redusere den tiden hvor pasienten har for høyt eller lavt blodsukker. Gitt økningen i «time in range» ser fagutvalget det som sannsynlig at sensorbasert glukosemåling også kan bidra til å redusere HbA1c, selv om tilliten til dokumentasjonen for dette utfallet graderes til svært lav. Fagutvalget bemerket også at nedgangen i ikke-alvorlige hypoglykemiske hendelser er svært positivt sett i lys av at HbA1c også går ned. Ofte påvirkes disse to utfallene i motsatt retning, det vil si en reduksjon i HbA1c ofte gir økt risiko for hypoglykemiske hendelser.

Sikkerhet

Den danske metodevurderingen gjør ingen forsøk på å beskrive sikkerhetsprofil eller meldte hendelser for ulike utstyrsmønstre, men skriver at feil, svikt og mangler kan forekomme, herunder teknologisk svikt knyttet til programvare eller hardware samt fysiologiske bivirkninger som følge av kroppskontakt med elementer av glukosemåleren. Slike hendelser kan i sjeldne tilfeller føre til at glukosemåleren må byttes ut.

Pasientperspektiv

Formidling av metode

Sekretariatet for Behandlingsrådet i Danmark utarbeidet en spørreundersøkelse som ble sendt ut via landets fem Steno diabetessentre (2). Fokus for undersøkelsen var pasientenes faktiske forbruk og preferanser for bruk av sensorbaserte glukosemålere.

Formidling av resultater

Spørreundersøkelsen innhentet svar fra 76 respondenter (2). I alt 49% svarte at de vil foretrekke FGM, 43% svarte rtCGM og 8% svarte SMBG. Svarene fra pasientene peker på mange fordeler med sensorbaserte glukosemålere, men også noen ulemper. Blant fordelene som trekkes frem er at sensorbaserte glukosemålere gir bedre innsikt i blod-sukkernivå og tendenser, at det blir enklere å måle, at alarmer gir trygghet og at nattesøvn blir bedre. Blant ulempene finner vi argumenter som økt informasjonsbyrde, synliggjøring av sykdom for omverden, stress knyttet til teknisk feil og at det kan føles ubehagelig å ha teknologi fastmontert på kroppen. Spørreundersøkelsens funn understøttes av vitenskapelig litteratur på området.

Organisatoriske konsekvenser

I Danmark kan tildeling av sensorer skje ved at disse ansees som behandlingsredskap der regionene er ansvarlige myndighet, eller som hjelpemiddel der kommunene har ansvar for tildeling.

Fagutvalget som kommenterte Behandlingsrådets analyse, konstaterte at praksis for tildeling av sensorer varierer på tvers av regionene til tross for at det er etablert felles-regionale retningslinjer. Det er også stor variasjon i andelen pasienter som har fått tildelt sensorer som hjelpemiddel i kommunal regi. Fagutvalget fant at tildeling av sensorer i all hovedsak (80%-98%) skjer som behandlingsredskap, det vil si via spesialisthelsetjenesten. Ca. 67% av den totale danske populasjonen med type 1 diabetes anslås å anvende sensorer for å monitorere blodglukose. Fagutvalget ser at utviklingen på området går raskt, noe som understøttes av evidensen som er fremlagt i analysen.

Fagutvalget vurderte at en positiv anbefaling om bruk av sensorer sannsynligvis ville kunne ha lokale (kommunale) organisatoriske implikasjoner. Behovet for konsultasjoner vil kunne øke, både når det gjelder antall og varighet. Utviklingen av ressursbehov over tid er vanskelig å forutse, men det er sannsynlig at det vil bli et økt behov for konsultasjoner og opplæring også i regi av regionalt personale (spesialisthelsetjenesten).

Helseøkonomi

Formidling av metode

Behandlingsrådet gjennomførte tre ulike helseøkonomiske analyser der bruk av rtCGM/FGM ble sammenliknet med SMBG:

- **Kostnadsnytteanalyse (CUA):** forskjeller i totale kostnader over et livsløp ved bruk av rtCGM/FGM og SMBG. Forskjellen beregnes per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
- **Kostnadseffektivitetsanalyse (CEA):** forskjeller i årlige kostnader ved bruk av rtCGM/FGM og SMBG per vunnet prosent i ønsket målområde for blodsukker (Time In Range, (TIR))
- **Kostnadskonsekvensanalyse (CCM):** konsekvenser av alternativene sammenstilles med deres respektive kostnader

Deterministiske og probabilistiske sensitivitetsanalyser for en rekke sentrale parametre i CUA og CEA ble brukt for å belyse konsekvenser av usikkerhet knyttet til parametrene på resultatet av analysene. Videre ble det utarbeidet budsjettkonsekvensanalyser for å belyse hvilke økonomiske konsekvenser innføring av rtCGM/FGM kan ventes å ha på kommunale og regionale budsjetter. I Danmark vil de helseregionene bære kostnadene for rtCGM/FGM, mens kommunene har ansvar for kostnader knyttet til bruk av SMBG.

I de helseøkonomiske analysene er rtCGM og FGM vurdert samlet under antakelse av at det ikke vil være vesentlige forskjeller når det gjelder effekt og sikkerhet. Følgende produkter inngår i de danske analysene:

- Medtrum TouchCare® nano CGM
- Dexcom G6 CGM
- A. Menarini GlocoMen Day CGM
- Medtronic Guartín™ Sensor 3
- Abbott Diabetes Care FreeStyle Libre 2

Kostnadsnytteanalyse (CUA)

Analysen til Behandlingsrådet ble gjennomført med en livstidshorisont i et begrenset samfunnsperspektiv. Analysene er utført ved bruk av Markovmodellering med ett-årig sykluslengde og 'halv-syklus' korreksjon (Figur 1). Behandlingsrådet bygget modellen i

¹ <https://behandlingsraadet.dk/find-evalueringer-analyser/analyser/2021/anvendelse-af-patientnaer-diabetesteknologi>

Kostnadseffektivitetsanalyse (CEA)

I denne analysen er forskjeller i årlige kostnader ved bruk av rtCGM/FGM sammenlignet med forskjell i «Time in Range» mellom alternativene, det vil si den andelen av tid per døgn der pasienten er i normalområdet for blodsukker (3,9-10 mmol/L). Analysen er basert på en ettårig tidshorisont.

Kostnadskonsekvensanalyse (CCA)

Her presenteres resultater fra kliniske studier av utfallene som ansees som de viktigste sammen med de årlige kostnadene for de to alternative monitoreringsmetodene.

Formidling av resultater

Kostnadsnytteanalyse (CUA)

Modellen estimerte median levealder på ca 73 år ved bruk av SMGB og 74 år ved bruk av sensorbasert glukosemåler. Behandlingsrådet vurderte dette til å være i rimelig samsvar med at danske pasienter med diabetes type 1 har en gjennomsnittsalder som er 7,6 år kortere enn for den generelle populasjonen.

Kostnadsnytteanalysen viste at livsløpskostnadene er lavere (DKK 1 258 663 versus DKK 1 294 27) for sensorbasert glukosemåling sammenlignet med SMBG, samtidig som sensorbaserte glukosemålere gir flere kvalitetsjusterte leveår enn SMBG over et livsløpsperspektiv (18,4 versus 16,7 QALYs, Tabell 1).

Resultatene var særlig følsomme for endringer i kostnader til sensorbaserte glukosemålere. Terskelen for kostnadsnøytralitet ble beregnet til DKK 12 305,- per sensor. Videre var resultatene følsomme endringer i antall målinger med SMBG, der resultatet ble kostnadsnøytralt dersom antall stikk per døgn ble redusert fra de antatte 4,2 til tre målinger/døgn.

Tabell 1 Resultater fra kostnadsnytteanalysen utført av Behandlingsrådet. Tabellen er gjengitt med tillatelse fra Behandlingsrådet i Danmark.

CUA	Anvendelse af sensorbasert glukosemåler	Anvendelse af SMBG
Omkostninger, livstid		
Glukosemåling		
Regionale omkostninger (sensor)	237.457	0
Kommunale omkostninger (fingerprik)	17.140	118.721
Regionale omkostninger, herunder sygehus, receptpliktig medicin*, almen og speciallægepraksis	635.899	727.126
Kommunale omkostninger**	368.168	448.180
TOTALOMKOSTNINGER, livstid	1.258.663	1.294.027
Effekt		
QALY	18,406	16,735

Kostnadseffektivitets- og kostnadskonsekvensanalyser

Kostnadseffektivitetsanalysene (CEA) ble gjennomført med en ettårig tidshorisont. Det innebærer at omkostninger til opplæring i bruken av sensor ikke er avskrevet. De estimerte kostnadene forbundet med en bedring i «Time in range» (TIR) ble beregnet til DKK 1299,- per prosentpoengs bedring. Dette tilsvarer at man ved å benytte sensorbaserte glukosemålere kan oppnå at pasienter befinner seg innenfor ønsket blodsukker-grenser på 1 time og 41 minutter mer pr døgn enn ved SMBG for en årlig merkostnad på DKK 9156,-.

Resultatet av kostnadskonsekvensanalysen (CCA) er presentert i tabell 2. Det er en årlig merkostnad på DKK 9156,-, mens det ble funnet klinisk relevante forskjeller i TIR og i HbA1c.

Tabell 2 Resultater fra kostnadseffektivitets- og kostnadskonsekvensanalysene. Tabellen er gjengitt med tillatelse fra Behandlingsrådet i Danmark.

CEA/CCA		Anvendelse af sensorbaseret glukosemåler		Anvendelse af SMBG
Omkostninger, 1 år				
Glukosemåling				
Regionale omkostninger (sensor)		10.708		0
Kommunale omkostninger (finger-prik)		773		5.410
Regionale omkostninger, herunder sygehus, receptpligtig medicin*, almen og speciallægepraksis		16.435		13.102
Kommunale omkostninger**		1.061		1.309
TOTALOMKOSTNINGER, 1 år		28.977		19.821
Effekt		Difference mellem sensorbaseret glukosemåler og SMBG		
CEA	TIR, %-point	7,05 [5,08;9,01]		MKRF opnået
CCA	Helbredsrelateret livskvalitet	Ingen data		Na
	Tilfælde af svær hypoglykæmi	RR: 0,86 [95%KI: 0,59;1,17]		MKRF ikke opnået
	Frygt for hypoglykæmi, HFS-II	0 [95%KI: -10,3;10,3]		MKRF ikke opnået
	HbA1c	-4,29 [95%KI: -5,45;-3,13]		MKRF opnået

MKRF: Minste Kliniske Relevante Forskjell

Budsjettkonsekvenser

I Behandlingsrådets rapport er de femårige budsjettkonsekvensene av en positiv anbefaling om bruk av sensorbasert glukosemåling for alle pasienter med diabetes type 1 beregnet å være ca. 143 millioner danske kroner for de fem danske regionene samlet. I tråd med funnene i de helseøkonomiske analysene, var kostnadene forbundet med innkjøp av rtCGM/FGM sensorer en sterk driver for resultatene av analysen.

Behandlingsrådets anbefaling

Behandlingsrådets anbefaling vedrørende

Anvendelse af glukosemonitoreringsmetoder til behandling af voksne patienter med type 1 diabetes

Behandlingsrådets anbefaling:

Behandlingsrådet anbefaler, at sensorbaserede glukosemålere med alarm tilbydes i behandlingen af alle voksne patienter med type 1 diabetes.

Om anbefalingen:

Anbefalingen tager udgangspunkt i, at anvendelse af sensorbaserede glukosemålere med alarm medfører udprægede positive kliniske effekter, som er veldokumenterede i studier med højt evidensniveau, og at teknologien resulterer i mere sundhed for diabetespatienterne. Desuden øger sensorbaserede glukosemålere patienternes behandlingstilfredshed, indsigt i egen sygdom og livskvalitet. Rådet understreger dog, at individuelle patientbehov bør tages i betragtning for valget af glukosemonitoreringsmetode, og at fingerprik-metoden fortsat skal være tilgængelig for alle patienter.

Rådet konstaterer, at der på nuværende tidspunkt eksisterer en uensartet praksis i tildelingen af sensorbaserede glukosemålere på tværs af landet, og anbefaler derfor, at sensorbaserede glukosemålere tilbydes i en ensartet national model med henblik på at sikre lige adgang til teknologien.

Rådet bemærker, at det er en forudsætning for sikkert brug af udstyret og dermed patient-sikkerheden, at patienter modtager uddannelse i anvendelse af sensorbaserede glukosemålere.

Rådet ser potentiale i, at sensorbaserede glukosemålere øger muligheden for patienternes aktive involvering og ansvar i egen behandling. Dette kan skabe basis for en udvikling inden for diabetesbehandlingen, hvor behovet for klinikerkontakt reduceres.

Rådet opfordrer regionerne til løbende at monitorere, hvorledes konsultationsmønstre påvirkes ved anvendelse af disse sensorer. I denne forbindelse opfordrer Rådet til, at producenterne af de sensorbaserede glukosemålere bidrager til, at teknologien får bedre kompatibilitet til de elektroniske patientjournaler.

Rådet gør opmærksom på, at budgetkonsekvensanalysen udelukkende beskriver regionale udgifter. Udgifter i kommunerne er ikke indregnet heri.

Relevans for norske forhold

Overordnet vurdering

Rapporten er omfattende og godt gjennomarbeidet og legger til grunn relevant forutsetninger knyttet til vitenskapelig dokumentasjon, klinisk praksis og økonomiske forhold. Vår overordnede vurdering er at norske og danske forhold er tilstrekkelig like til at Behandlingsrådets rapport ([lenke](#)) i det vesentligste vil være relevant i en norsk kontekst. Noen spesifikke vurderinger knyttet til overførbarhet til norske forhold er likevel kommentert nærmere under.

Effekt og sikkerhet

Vurdering av effekt er basert på metaanalyser av internasjonale studier, og det er ingen grunn til å forvente at resultatene skal være mindre overførbare til norske forhold enn til danske forhold.

Pasientperspektiv

Danske pasienter peker på både fordeler og ulemper knyttet til bruk av sensorbaserte glukosemålere, og åtte prosent oppga at de foretrakk SMBG fremfor sensorbasert glukosemåling. Det er rimelig å anta at en tilsvarende andel norske pasienter også foretrekker SMBG, men vi har ikke søkt etter data om preferanser blant norske pasienter.

Helseøkonomiske analyser

Analyseperspektiv

Behandlingsrådets analyser legger til grunn et begrenset samfunnsmessig perspektiv med visse modifikasjoner. Analysene omfattet eksempelvis ikke pasientenes utgifter og tidsbruk i forbindelse med behandlingsrelaterte reiser eller tidsbruk knyttet til selve glukosemålingen. Tidsbruk forbundet med akutte komplikasjoner og senkomplikasjoner er også utelatt fra analysene fordi det ble vurdert at disse kunne være arbitrære og drivende for analysens resultater uten å være direkte relatert til bruk av SMBG eller sensor.

Vi antar at det ikke vil være vesentlig forskjeller i det modifiserte begrensede samfunnsperspektivet som er lagt til grunn i disse analysene og et modifisert utvidet helse-tjenesteperspektiv som det vil være naturlig å anlegge i analyser i en norsk kontekst.

Diskonteringsrate

I Behandlingsrådets CUA er det lagt til grunn en diskonteringsrate på 3,5% for kostnader og effekter over tid. I henhold til norske retningslinjer skal det benyttes diskonteringsrater på 4%. Det er imidlertid ikke sannsynlig at denne forskjellen vil medføre vesentlige forskjeller i analysens resultater.

Sensorbaserte glukosemålere

Behandlingsrådet benyttet en vektet kostnad knyttet til følgende sensorbaserte glukosemålere inn i sine helseøkonomiske analyser:

- Medtrum TouchCare® nano CGM
- Dexcom G6 CGM
- A. Menarini GlocoMen Day CGM
- Medtronic Guartin™ Sensor 3
- Abbott Diabetes Care FreeStyle Libre 2

Det er ikke skilt mellom effekt/sikkerhet og pasientpreferanser mellom disse alternativene. Basert på informasjon fra Sykehusinnkjøp om delkontrakten for frittstående CGM utstyr gjeldende fra 2024 vil følgende sensorbaserte glukosemålere være mest relevant for norske forhold:

1. Freestyle Libre 3 (Abbott Norge AS)
2. Freestyle Libre 2 (Abbott Norge AS)
3. Simplera (Medtronic Norge AS)
4. Dexcom G7 (NordicInfu Care AB)

Til tross for ulikheter i utvalg virker det rimelig å anta at tilbudet av sensorbaserte glukosemålere i Danmark tilsvarer tilbudet i Norge. Årlig vektet kostnad for sensorbaserte glukosemålere i Danmark er estimert til DKK 10.710 med noe variasjon avhengig av type utstyr. Informasjon fra Sykehusinnkjøp HF tyder på at de vektete kostnadene for sensorbaserte glukosemålere i Norge vil ligge i tilsvarende størrelsesorden.

Nasjonale faglige retningslinjer for diabetesbehandling (4) tilsier blodsukkeret bør måles 3-6 ganger daglig for å få en tilfredsstillende blodsukkerkontroll. Årlige kostnader for SMBG i Danmark er estimert til DKK 5 411,- basert på ca fire målinger av glukose/dag. Dette kan være noe høyere enn tilsvarende kostnader i Norge, fordi enhetskostnadene for strips og lansetter er høyere i Danmark enn Norge. Det innebærer at det kan være noe større kostnadsforskjeller mellom de to alternativene i Norge enn i Danmark, men disse anslagene er beheftet med usikkerhet.

Senkomplikasjoner

De estimerte kostnadene for senkomplikasjoner avhenger av forekomsten av senkomplikasjoner over tid og kostnadene forbundet med behandlingen av disse. Basert på resultater fra de kliniske studiene er det i analysene antatt at sensorbaserte glukosemålere vil redusere HbA1c sammenlignet med SMBG. Modellen legger til grunn at en reduksjon i HbA1c vil medføre en relativ risikoreduksjon (RRR) for senkomplikasjoner over tid, i hovedsak basert på beregninger gjort på grunnlag av DCCT-studien (5, 6). Dataene som er lagt til grunn om forekomst og risiki for utvikling av senkomplikasjoner i modellen (DCCT) er derfor av eldre dato. Dagens forebygging, diagnostikk og behandling tilsier at beregnet forekomst og kostnader av flere av de aktuelle senkomplikasjoner i modellen kan være overestimert. Det er gjennomført en sensitivitetsanalyse der man har antatt at en endring i HbA1c ikke har effekt på forekomsten av senkomplikasjoner. Resultatet av denne analysen (DKK 89 887,- per QALY) indikerer at ICER fortsatt ligger godt under det som ansees for terskelverdi for akseptabel kostnad per vunnet QALY i Norge.

Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvensanalysen som er presentert i Behandlingsrådets rapport i en dansk kontekst er ikke direkte overførbart til norske forhold. Vi har derfor gjennomført en forenklet budsjettkonsekvensanalyse som i større grad gjenspeiler norske forhold. Det er likevel slik at resultatene av denne analysen må tolkes med forsiktighet grunnet usikkerhet forbundet med mange antagelser som er lagt til grunn i analysen. Det er i analysen kun gjort anslag for kostnader knyttet til utstyr. Kostnader knyttet til andre forhold, for eksempel til opplæring og oppfølging ved overgang og bruk av rtCGM/FGM, er ikke hensyntatt.

Økt bruk av sensorbaserte glukosemålere vil medfører økte kostnader for spesialisthelsetjenesten, mens redusert bruk av SMBG vil medføre reduserte kostnader for Folketrygden. Analysen presenter derfor et anslag for budsjettkonsekvenser over en femårsperiode for spesialisthelsetjenesten ved et positivt vedtak sammen med et anslag for alternativkostnader for Folketrygden for den aktuelle populasjonen ved et negativt vedtak.

Ifølge Diabetesregisteret for voksne (1) er prevalensen av allerede diagnostisert diabetes type 1 hos personer over 18 år i Norge 28 000. Antatt insidens i befolkningen over 18 år er beregnet til 588 nye tilfeller pr. år. Basert på data fra 2017-2022 er antall nydiagnostiserte pasienter med type 1 diabetes rimelig stabilt.

I registerets årsrapport for 2022 er kun klinikker med mer enn 60% dekningsgrad (totalt 21059 pasienter) tatt med. I denne gruppen brukte 87% sensorbaserte glukosemålere, tilsvarende 18 320 pasienter. Det innebærer at per 2022 er det er rundt 7000 pasienter med type 1 diabetes som ikke er inkludert i årsrapporten for 2022 og cirka 3000 pasienter som er inkludert i registeret, men som ikke bruker sensorbasert glukosemåler per i dag. En andel av disse 10 000 pasientene vil enten allerede bruke sensorbaserte glukosemålere, eller ikke være aktuelle for sensorbasert glukosemåling, enten fordi de foretrekker SMBG eller fordi pasientene av andre grunner ikke er kandidater

for bruk av slikt utstyr. I analysen er det lagt til grunn at det totalt kan være 8000 pasienter som er kandidater for å få sensorbaserte glukosemålere. Dette anslaget er imidlertid beheftet med betydelig usikkerhet og kan være et overestimat dersom en større andel av pasienter som ikke er rapportert inn til registeret allerede bruker sensorbaserte glukosemålere.

Vedlegg I indikerer årlige anslag for budsjettkonsekvenser samt akkumulerte kostnader for spesialisthelsetjenesten over en femårsperiode dersom det fattes vedtak om anbefaling av sensorbaserte glukosemålere til voksne pasienter med type 1 diabetes. Kostnadene i analysen er basert på Sykehusinnkjøps beregninger av en antatt vektet gjennomsnittskostnad for sensorbaserte glukosemålere. Det er usikkerhet forbundet med anslag for overgang til sensorbasert glukosemåling hos voksne pasienter med diabetes type 1 som er aktuelle for skifte. Kostnadene for spesialisthelsetjenesten det første året etter et eventuelt vedtak om innføring av sensorbaserte glukosemålere til voksne med diabetes type 1 er beregnet til ca 43,5 millioner kr basert på en antagelse om at 30% av pasienter som måler blodsukker med SMBG per i dag vil skifte til sensorbaserte glukosemålere første året som gradvis avtar til 10% i år fem. Aggregerte kostnader for sensorbaserte glukosemålere over fem år anslås til ca 345 millioner kroner. I tillegg kommer kostnader til utstyr til SMBG for kontroll og kalibrering av det sensorbaserte utstyret som det er antatt at vil finansieres over Folketrygdens budsjett, der aggregerte kostnader over fem år anslagsvis utgjør rundt 20 millioner kroner.

Alternativkostnaden for Folketrygdens budsjett ved bruk av SMBG i den samme populasjonen avhenger av antall målinger som gjøres per dag. I henhold til faglige nasjonale retningslinjer (4) vil det kreve mellom tre og seks målinger per dag for å få tilfredsstillende blodsukkerkontroll. Dersom man antar tre målinger av blodsukkeret per døgn vil alternativkostnaden for den aktuelle populasjonen være ca 18,7 millioner kroner det første året og aggregerte kostnader over fem år utgjør anslagsvis 148,5 millioner kroner. Dersom man antar seks målinger per døgn vil alternativkostnaden være ca 37,4 og aggregerte kostnader over fem år for Folketrygdens budsjett utgjør anslagsvis 297 millioner kroner millioner kr.

Antagelsene som er lagt til grunn i analysen er presentert i vedlegget og er beheftet med usikkerhet (se Vedlegg 1).

Klinisk praksis

Utvalget av sensorbaserte glukosemålinger som er tilgjengelig via offentlige anskaffelser i Norge endres fra år til år og skiller seg noe fra hvilke modeller som er mest brukt i Danmark. Felles for begge land er at lista over tilgjengelige modeller viser utstyr med ulik funksjonalitet og i ulike priskategorier. Hva slags sensor som tilbys den enkelte pasient vil i praksis være knyttet til kliniske vurderinger av pasientens behov (7).

Konklusjon

I sin metodevurdering konkluderte Behandlingsrådet at innføring av sensorbaserte glukosemålere til voksne pasienter med diabetes type I kan redusere risikoen for ikke-alvorlige hypoglykemiske hendelser og føre til at pasienter befinner seg i riktig blod-sukkerintervall i større deler av døgnet. Behandlingsrådet konkluderte videre at bruken av sensorbasert glukosemåling kan være et kostnadseffektivt alternativ til SMBG med en terskel for kostnadsnøytralitet på DKK 12 305,- per sensor.

Folkehelseinstituttet vurderer at resultatene i Behandlingsrådets rapport i stor grad er overførbare til norske forhold, og at innføring av sensorbasert glukosemåling til voksne pasienter med diabetes type I i Norge sannsynligvis vil være et kostnadseffektivt alternativ til tradisjonell blodglukosemåling. En enkel budsjettkonsekvensanalyse tilpasset norske forhold indikerer at spesialisthelsetjenestens kostnader forbundet med innføring vil akkumulere seg til ca 345 millioner norske kroner gjennom en femårsperiode for den aktuelle populasjonen.

Dersom man inntar et samlet helsetjenesteperspektiv som tar hensyn til utgifter både til spesialisthelsetjenesten og til Folketrygden blir det samlede budsjettkonsekvensen lavere enn når man ser på spesialisthelsetjenesten alene. Den samlede budsjettkonsekvensen for helsetjenesten gjennom fem år beregnes til mellom 68 og 216 millioner norske kroner avhengig av om man benytter et lavt anslag for SMBG (3 målinger per døgn) eller et høyt anslag for SMBG (6 målinger per døgn).

Referanser

1. Årsrapport 2022 med plan for forbedringstiltak [Rapport]. Bergen: Norsk diabetesregister for voksne. Tilgjengelig fra:
https://www.noklus.no/media/fvinq5gy/type1_a-rsrapport-norsk-diabetesregister-for-voksne-2022.pdf
2. Anvendelse af glukøemonitoreringsmetoder til behandling af voksne mpatienter med type 1 diabetes. Aalborg: Behandlingsrådet. Tilgjengelig fra:
<https://behandlingsraadet.dk/media/kvgnxqix/analyserapport-om-glukosemonitoreringsmetoder-vers-1-2.pdf>
3. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ 2017;358:j4008.
4. Nasjonal faglig retningslinje for diabetes [nettdokument]. Oslo: Helsedirektoratet [lest 11. juli 2023]. Tilgjengelig fra:
<https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/diabetes>
5. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. Ann Intern Med 1995;122(8):561-8
6. Palmer AJ, Roze S, Valentine WJ, Minshall ME, Foos V, Lurati FM, et al. The CORE Diabetes Model: Projecting long-term clinical outcomes, costs and cost-effectiveness of interventions in diabetes mellitus (types 1 and 2) to support clinical and reimbursement decision-making. Curr Med Res Opin. 2004;20:S5-26
7. Insulinpumper og kontinuerlige vevsglukosemålere hos voksne [nettdokument]. Oslo: Metodebok.no [lest 11. juli 2023]. Tilgjengelig fra:
metodebok.no/index.php?action=chapter&item=utWUmWQg

Vedlegg I: Budsjettkonsekvensanalyse

Budsjettkonsekvenser rtCGM/FGM (Spesialisthelsetjenesten)							Antagelser
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5	Aggregert over 5 år	
Populasjon voksne type 1 uten CGM per 2024	10000	10400	10800	11200	11600		Insidens 588 pasienter/år, dødelighet frafall 188 pasienter per år -antatt tilvekst 400 pasienter per år Andel som er aktuell/ønsker rtCGM antatt konstant 80% Anslag for andel som skifter fra SMBG til rtCGM/FGM (usikkert)
Underliggende aktuell populasjon	8000	8320	8640	8960	9280		
Anslag for andel som skifter til rtCGM/FGM per år	30%	25%	20%	15%	10%		
Antall nye brukere av rtCGM/FGM per år	2400	1480	952	619	383		Basert på anbud har Sykehusinnkjøp har beregnet et vektet gjennomsnitt på CGM systemene i Norge til kr 18.100,-. Kostnader til rtCGM/FGM for spesialisthelsetjenesten Folketrygd finansierte kostnader til SMBG Samlede kostnader for spesialisthelsetjenesten og Folketrygden
Aggregert antall brukere (nye bruker i året+ brukere fra tidligere år i perioden - 10% frafall)	2400	3640	4228	4424	4365		
Årlig kostnad for aggregert antall brukere	kr 43 440 000	kr 65 884 000	kr 76 526 800	kr 80 081 640	kr 79 003 604	kr 344 936 044	
Kostnader til SMBG ved bruk av rtCGM7/FGM = 0,4 målinger/døgn)	kr 2 493 050	kr 3 781 126	kr 4 391 924	kr 4 595 938	kr 4 534 069	kr 19 796 108	
Totalt	kr 45 933 050,40	kr 69 665 126	kr 80 918 724	kr 84 677 578	kr 83 537 673	kr 364 732 152	
*Beregnet som andel av aktuell populasjon redusert med antallet pasienter som har fått rtCGM/FGM fra de foregående årene							
Alternativkostnader med SMBG (Folketrygden)							Antagelse om bruk av SMBG
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5		
	2400	3640	4228	4424	4365		Hdir: Nasjonal faglig retningslinje -diabetes: "De fleste personer med langvarig diabetes type 1 må, med våre nåværende behandlingsformer, være forberedt på å måle blodsukkeret 3-6 ganger daglig for å få en tilfredsstillende blodsukkerkontroll".
Lavt anslag = 3 målinger/døgn	kr 18 697 878	kr 28 358 448	kr 32 939 428	kr 34 466 422	kr 34 006 766	kr 148 468 942	
Høyt anslag = 6 målinger /døgn	kr 37 395 756	kr 56 716 897	kr 65 878 857	kr 68 932 844	kr 68 013 531	kr 296 937 884	
Budsjettkonsekvenser fra et samlet helsetjenesteperspektiv							Helfo produkt og prisliste diabetes 2023: Kostnad per SMBG (lansett + strips)
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5		
	2400	3640	4228	4424	4365		Strips kr 6,40 Lansett kr 0,71 Totalt per måling kr 7,11
Lavt anslag = 3 målinger/døgn	kr 27 235 172	kr 41 306 678	kr 47 979 295	kr 50 211 157	kr 49 530 908	kr 216 263 210	
Høyt anslag = 6 målinger /døgn	kr 8 537 294	kr 12 948 230	kr 15 039 867	kr 15 744 735	kr 15 524 142	kr 67 794 268	

Vedlegg II: Aktivitetslogg

Dato	Aktivitet
19.06.2023	Oppdrag om forenklet metodevurdering gitt av Bestillerforum for nye metoder
07.11.2023	Godkjent av fagdirektør på Folkehelseinstituttet
07.11.2023	Utkast oversendt Nye metoder for utkvittering

Utgitt av Folkehelseinstituttet
November 2023
Postboks 222 Skøyen
NO-0213 Oslo
Telefon: 21 07 70 00
Rapporten kan lastes ned gratis fra
Folkehelseinstituttets nettsider www.fhi.no

Saksnummer: 174-23

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	<i>Bestillerforum RHF</i>
Fra:	<i>Statens legemiddelverk</i>
Dato:	<i>17.10.2023</i>

Hva saken omhandler i korte trekk

Oppdrag ID2020_046, En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for solriamfetol (Sunosi) mot uttalt søvnighet ved narkolepsi, ble gitt av Bestillerforum 31.08.2020.

Bakgrunn for saken

Statens legemiddelverk bestilte dokumentasjon til metodevurderinger 28.07.2020. Produktet har skiftet MT innehaver. Vi har sendt flere forespørsler til de respektive legemiddelfirma, om når de estimerer å sende inn dokumentasjon til metodevurdering for dette oppdraget. Eksisterende legemiddelfirma har informert at de ikke vil sende inn en dokumentasjonspakke til metodevurdering da MT igjen skal overføres til et nytt legemiddelfirma.

Informasjon om aktuelt legemiddel:

Handelsnavn	Sunosi
Virkestoff	Soliramfetol
ATC-kode	N06BA14
Legemiddelfirma	TMC Pharma (EU) Limited
Godkjent indikasjon (MT)	Sunosi er indisert til bedring av våkenhet og reduksjon av uttalt søvnighet på dagtid hos voksne pasienter med narkolepsi (med eller uten katapleksi). Sunosi er indisert til bedring av våkenhet og reduksjon av uttalt søvnighet på dagtid (EDS) hos voksne pasienter med obstruktiv søvnapné (OSA), hvor EDS ikke har blitt godt nok behandlet med primærbehandling av OSA, slik som pustemaske (continuous positive airway pressure, CPAP).
MT-dato	16.01.2020
MT- dato aktuell indikasjon	16.01.2020
Aktuell Indikasjon	Mot uttalt søvnighet ved narkolepsi og obstruktiv søvnapné
Øvrige indikasjoner og status i Nye Metoder	Ingen øvrige indikasjoner i Nye Metoder.
Administrasjonsform	Tablett, filmdrasjert
Dosering	Narkolepsi Den anbefalte startdosen er 75 mg én gang daglig, etter oppvåkning. Hos pasienter med mer alvorlig grad av søvnighet, kan en startdose på 150 mg vurderes, hvis klinisk indisert. Avhengig av klinisk respons kan dosen titreres til et høyere nivå ved dobling av dosen med minst 3 dagers mellomrom, med en anbefalt maksimal døgndose på 150 mg én gang daglig. OSA: Den anbefalte startdosen er 37,5 mg én gang daglig, etter oppvåkning. Avhengig av klinisk respons kan dosen titreres til et høyere nivå ved dobling av dosen med minst 3 dagers mellomrom, med en anbefalt maksimal døgndose på 150 mg én gang daglig
Markedsføringsstatus	Ikke markedsført på det norske markedet
Lenke til godkjent preparatomtale	https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sunosi-epar-product-information_no.pdf
Lenke til EPAR	https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/sunosi-epar-public-assessment-report_en.pdf

Det foreligger aktuelle metodevurderinger fra andre land:

Sverige, (TLV): Na.

Danmark, (Medicinrådet): Na.

Skottland, (SMC):

Norge sin metodevurdering for dette legemidlet gjelder for både narkolepsi og obstruktiv søvnapne. England har delt opp disse to indikasjonene hver for seg.

Narkolepsi: [Godkjent](#)

Obstruktiv søvnapne: [Ikke godkjent](#)

England, (NICE/NHS):

Norge sin metodevurdering for dette legemidlet gjelder for både narkolepsi og obstruktiv søvnapne. England har delt opp disse to indikasjonene hver for seg.

Narkolepsi: [Godkjent](#)

Obstruktiv søvnapne: [Ikke godkjent](#)

Canada, (CADTH): Na.

Prisinformasjon: Har ikke maksimalpris i Legemiddelsøk.

Salg av legemiddelet

Farmalogg (<https://www.farmalogg.no>) viser at det ikke registrert noe salg for dette preparatet.

Anbefaling til Bestillerforum

I lys av opplysningene gitt over, anbefaler Legemiddelverket at saken tas videre til beslutning.

Legemiddelfirma har fått dette notatet til informasjon.

Statens Legemiddelverk, dato 17.10.2023

Anette Grøvan

enhetsleder

Saksnummer: 175-23

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Folkehelseinstituttet
Dato:	06.11.2023

Hva saken omhandler i korte trekk

Arbeidet med de tre metodevurderingene av robotkirurgi for hhv prostatektomi (ID2022_131), rektumreseksjon (ID2022_133) og hysterektomi (ID2022_132) går fremover. Vi har nå oversikt over hvilken effektdokumentasjon som foreligger, noe som gjør at tiden er inne for å ta informerte beslutninger om hvilke helseøkonomiske analyser som er hensiktsmessig å gjennomføre. Hvilke forventninger og ønsker Bestillerforum har til det helseøkonomiske arbeidet vil ha konsekvenser for videre prosess og tidsbruk. Folkehelseinstituttet ønsker derfor en tilbakemelding fra Bestillerforum. I dette notatet redegjør Folkehelseinstituttet for arbeidet med de tre metodevurderingene og hvilke valg som nå må tas. I dette notatet deler vi ikke detaljer knyttet til hvilken effektdokumentasjon som foreligger for hver av de tre indikasjonene, men dette kan presenteres i et kommende møte i Bestillerforum hvis ønskelig.

Behov for avklaring

Kostnader- og beregningsgrunnlag

Folkehelseinstituttet ser noen utfordringer knyttet til en kostnadsbeskrivelse av robotassistert kirurgi. De pris- og kostnadsdataene Folkehelseinstituttet har tilgang til stammer fra anskaffelser og operasjoner som er utført i Helse-Sør-Øst RHF. Fagekspertene som er oppnevnt fra de andre RHF'ene har ikke tilgang til tilsvarende informasjon fra deres RHF. Hvis det er ønskelig at de endelige analysene i større grad speiler eventuelle geografiske variasjoner i kostnadsbilder trenger vi å settes i kontakt med fagpersoner som har tilgang til relevant informasjon.

Folkehelseinstituttet er i dialog med Sykehusinnkjøp HF angående en anskaffelse av en ny robot for Radiumhospitalet. Sykehusinnkjøp planlegger en offentlig anbudsprosess, men den prosessen vil ikke ferdigstilles før sommeren 2024. Vi forventer at prisbildet kan endre seg som følge av økt konkurranse i markedet. En eventuell kostnadsbeskrivelse som leveres i mars 2024 vil derfor bli utdatert i løpet av et par måneder.

Rektumreseksjon (ID2022_133)

Gjennom søket etter randomiserte kontrollerte studier og observasjonsstudier har ikke Folkehelseinstituttet funnet forskjeller i helseeffekter som anses tilstrekkelig for oppbygning av en helseøkonomisk modell. Folkehelseinstituttet vurderer at det ikke finnes tilstrekkelig grunnlag for å beregne ICER (Inkrementell KostnadsEffektivitetsRatio).

Folkehelseinstituttet kan utarbeide en kostnadsbeskrivelse innenfor prosjektets planlagte tidsrammer, det vil si i løpet av mars 2024. En slik kostnadsbeskrivelse vil måtte ta utgangspunkt i historiske prisdata basert på tilbudspriser fra én av de tre aktuelle leverandørene, og vil ikke ta hensyn til at prisbildet kan endre seg som følge av at det er på vei til å bli økt konkurranse i markedet. Sykehusinnkjøp planlegger en offentlig anbudsprosess i forbindelse med en anskaffelse på Radiumhospitalet, men den prosessen vil ikke bli konkludert før sommeren 2024. Aktuelle løsninger:

1. Lage en kostnadsbeskrivelse basert på historiske prisdata som publiseres sammen med resten av metodevurderingen i mars 2024
2. Avvente publisering av kostnadsbeskrivelser inntil det foreligger oppdaterte prisdata som følger av den igangsatte anskaffelsesprosessen (estimert sommeren 2024)

Prostatektomi (ID2022_131)

Vi har identifisert overlevelsedata som gir grunnlag for å utvikle en helseøkonomisk modell og beregne en ICER. Dersom Bestillerforum ønsker at Folkehelseinstituttet utvikler en helseøkonomisk modell og beregner ICER vil ikke resultatene være klare i mars 2024, men vi antar at resultatene vil foreligge i mai 2024. Analysene vil være basert på historiske prisdata, men det vil være mulig å forberede sensitivitetsanalyser for ICER ved ulik prissetting. Aktuelle løsninger:

1. Lage en kostnadsbeskrivelse basert på historiske prisdata på samme måte som for rektumreseksjon, som publiseres sammen med resten av metodevurderingen i mars 2024.
2. Utvikle helseøkonomisk modell og beregne ICER, noe som vil innebære at metodevurderingen ikke vil bli publisert før i mai 2024
3. Avvente publisering av helseøkonomiske analyser og kostnadsbeskrivelser inntil det foreligger oppdaterte prisdata som følger av den igangsatte anskaffelsesprosessen (estimert sommeren 2024)

Hysterektomi (ID2022_133)

PICO omfatter i dette tilfellet både benigne og maligne tilstander som ikke kan belyses i én og samme helseøkonomisk modell. Gjennomgang av effektdokumentasjon tyder imidlertid ikke på at det foreligger grunnlag for å gjennomføre en modellbasert helseøkonomisk analyse og beregne ICER for noen av de undersøkte indikasjonene. Aktuelle løsninger:

1. Lage en kostnadsbeskrivelse basert på historiske prisdata på samme måte som for rektumreseksjon, som publiseres sammen med resten av metodevurderingen i april 2024.
2. Avvente publisering av helseøkonomiske analyser og kostnadsbeskrivelser inntil det foreligger oppdaterte prisdata som følger av den igangsatte anskaffelsesprosessen (estimert sommeren 2024)

Oppsummering

Folkehelseinstituttet ber om at Bestillerforum vurderer fordel og ulemper ved de ulike forslagene som er listet over, og at Bestillerforum beslutter hva som anses å være mest hensiktsmessig oppfølging.

Saksnummer: 176-23

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	<i>Bestillerforum RHF</i>
Fra:	<i>Statens legemiddelverk</i>
Dato:	<i>10.11.2023</i>

Hva saken omhandler i korte trekk

Det er fortsatt kapasitetsutfordringer i Legemiddelverket, og Legemiddelverket har nå 20 saker i kø som venter på saksbehandlere. Mange av sakene venter også på rekruttering av fageksperter. Det bør vurderes om noen av sakene kan løses med en enklere metodevurdering enn det som opprinnelig er bestilt.

7 av sakene som venter på saksbehandler er innenfor svært ulike sykdomsområder

Preparat	Virkestoff	ID-nr	Sykdom	Dato mottak	Bestilt sakstype	Fageksperter
Respreeza	Alfa-1 proteinasehemmer	ID2022_099	Emfysem	11.05.2023	Løp D	2
Prolastina	Alfa-1 proteinasehemmer	ID2022_130	Emfysem	24.05.2023	Løp D	2
Evkeeza	Evinacumab	ID2021_067	Kolesterol	04.07.2023	Løp C	3
Nulibry	fosdenopterin	ID2022_038	Smerter	28.09.2023	Løp D	0
Imcivree	Setmelanotide	ID2021_012	Vektkontroll	19.10.2023	Løp C	0 (2)
Nexviadyme	Avalglucidase alfa	ID2021_043	Pompes sykdom	03.11.2023	Løp C	0
Fintepla	Fenfluramin	ID2022_068	Epilepsi	03.11.2023	Løp C	0

13 av sakene som venter på saksbehandler er innenfor kreftområdet

Preparat	Virkestoff	ID-nr	Sykdom	Dato mottak	Bestilt sakstype	Fagekspert
Ebvallo	Tabelecleucel	ID2022_042	Epstein-Barrvirus	12.06.2023	Løp C	1 (2)
Lumykras	Sotorasib	ID2021_108 ny sak	Ikke-småcellet lungekreft	27.06.2023	Løp C	2
Libtayo	Cemiplimab	ID2018_099 oppdatering	Plateepitelkarsinom	29.06.2023	Løp C	2
Opdivo	nivolumab	ID2022_071	Ikke-småcellet lungekreft	10.07.2023	Løp C	2
Tecartus	Brexucabtagene autoleucel	ID2020_063	Mantelcelle lymfom	01.08.2023	Løp C	3
Tecartus	Brexucabtagene autoleucel	ID2021_115	Akutt lymfatisk leukemi (ALL)	01.08.2023	Løp C	2
Pepaxti	Melphalan flufenamide	ID2021_145	Myelomatose	04.09.2023	Løp C	1
Lunsumio	Mosunetuzumab	ID2022_040	Follikulært lymfom	12.10.2023	Løp D	0 (1)
Imfinzi	durvalumab, tremelimumab	ID2022_115	Leverkreft	26.10.2023	Løp B	2
Imfinzi	durvalumab	ID2023_040	Leverkreft	26.10.2023	Uavklart	0
Tepkinly	Epcoritamab	ID2023_015	Diffust storcellet B- cellelymfom	30.10.2023	Løp C	0
Columvi	glofitamab	ID2022_147	Diffust storcellet B- cellelymfom	03.11.2023	Løp C	0
Opdivo	nivolumab	ID2023_055	Melanom adjuvant	06.11.2023	Løp C	0

Tall i () bak fagekspert betyr at fagekspert er rekruttert, men Legemiddelverket venter på svar.

Legemiddelverket har for tiden 30 saker som er til behandling. De er på ulike stadier i prosessen.

15 av sakene til behandling er innenfor kreftområdet

Preparat	Virkestoff	ID-nr	Dato mottak	Sykdom
Xospata	Gilteritinib	ID2019_095	01.12.2022	Akutt myelogen leukemi (AML)
Imbruvica	Ibrutinib	ID2020_035	26.04.2023	Kronisk lymfatisk leukemi
Darzalex	Daratumumab	ID2021_029	22.12.2021	Amyloidose
Keytruda	Pembrolizumab	ID2021_120	05.07.2022	Nyrecellekarsinom
Opdivo/Yervoy	nivolumab/ipilimumab	ID2021_137	13.09.2023	Spiserørskreft
Polivy	Polatuzumabvedotin	ID2022_021	17.06.2022	Diffust storcellet B-cellelymfom
Brukinsa	Zanubrutinib	ID2022_053	04.04.2023	Marginalsone lymfom
Opdualag	Relatlimab/Nivolumab	ID2022_054	30.05.2023	Melanom
Zynlonta	Loncastuximab tesirine	ID2022_055	03.04.2023	Diffust storcellet B-cellelymfom
Lynparza	olaparib	ID2022_061	10.03.2023	Prostatakraft
Imbruvica	Ibrutinib	ID2022_067	15.02.2023	Kronisk lymfatisk leukemi
Brukinsa	Zanubrutinib	ID2022_102	09.10.2023	Kronisk lymfatisk leukemi
Imfinzi	durvalumab	ID2022_116	28.04.2023	Gallegangskreft
Keytruda	pembrolizumab	ID2022_137	22.12.2022	Melanom
Trodelvy	sacituzumab govitecan	ID2023_026	10.10.2023	Brystkreft

15 av sakene til behandling er innenfor svært ulike sykdomsområder

Preparat	Virkestoff	ID-nr	Dato mottak	Sykdom
Spinraza	Nusinersen	ID2017_001	12.07.2021	Spinal muskelatrofi
Fintepla	Fenfluramin	ID2019_111	11.01.2023	Epilepsi
Taltz	Ixekizumab	ID2019_126		Aksial spondyloartritt
Hepcludex	Bulevirtide	ID2020_041	10.09.2022	Hepatitt
Iluvien	Fluocinolonacetonid	ID2021_090	10.03.2023	Uveitt
Olumiant	Baricitinib	ID2021_142	15.05.2023	Alopecia areata
Reblozyl	Luspatercept	ID2022_016	24.05.2022	Anemi
Livtency	Maribavir	ID2022_025	12.12.2022	Cytomegalovirus
Vyvgart	Efgartigimod alfa	ID2022_036	02.05.2023	Myasthenia gravis
Spevigo	Spesolimab	ID2022_051	21.04.2023	Hudsykdom
Vafseo	vadadustat	ID2022_069		Anemi
Takhzyro	Lanadelumab	ID2022_100	11.07.2023	Hereditært angioødem
Dupixent	dupilumab	ID2022_114	31.03.2023	Hudsykdom
Litfulo	ritlecitinib	ID2023_028	07.07.2023	Alopecia areata
Camzyos	mavakamten	*	27.06.2023	Kardiomyopati

*Saken ble sendt inn til Legemiddelverket som en blåreseptsøknad og finansieringen er nå overført til helseforetakene

Det er nå 149 saker som er bestilt og hvor Legemiddelverket ikke har mottatt dokumentasjon fra firma.

Her er ligger en mer omfattende oversikt over status for våre saker:

<https://www.legemiddelverket.no/offentlig-finansiering/metodevurdering-av-legemidler/saksbehandlingsstatus-for-metodevurderinger>

Saksnummer: 177-23

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder og Statens legemiddelverk
Dato:	09.11.2023

**Presisering av navn på metoder og oppdrag fra Bestillerforum: ID2022_111.
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:

**ID2022_111 Ublituximab (Briumvi) behandling av voksne pasienter med relapserende former for
multippel sklerose (RMS) med aktiv sykdom definert av kliniske funn eller bildefunn**Beslutning i Bestillerforum for nye metoder 26.09.2022

En forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt og sikkerhet (løp A) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for ublituximab til behandling av relapserende remitterende multippel sklerose (RRMS). Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Dette ble 30.10.2023 endret til:

En forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt og sikkerhet (løp A) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for ublituximab (Briumvi) til behandling av voksne pasienter med relapserende former for multippel sklerose (RMS) med aktiv sykdom definert av kliniske funn eller bildefunn.

Saksnummer: 178-23

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder
Dato:	08.11.2023

Videreutvikling: Prosjektet Verktøystøtte for Nye metoder. Orientering om status - kan gå videre til planleggingsfasen.

Hva saken omhandler i korte trekk

Nye metoder jobber med å få på plass en verktøystøtte. Nye metoder har organisert arbeidet med å få på plass en løsning som et prosjekt og det er gjennomført en konseptfase.

Til orientering så besluttet de administrerende direktørene (AD-ene) i RHF-ene den 23. oktober at arbeidet kan gå videre til planleggingsfasen. Det er avklart i konseptfasen at løsningen for en fremtidig verktøystøtte skal driftes og forvaltes av Helse Sør-Øst RHF på vegne av Nye metoder. Etter planleggingsfasen, som er ventet å ta seks måneder, må AD-ene gi sin tilslutning før arbeidet eventuelt kan gå over i en gjennomføringsfase.

Bakgrunn for saken

Dagens verktøystøtte for Nye metoder tilfredsstiller ikke behovene for deling, samhandling og tilgjengeliggjøring av informasjon mellom aktørene i systemet. Det brukes i stor grad e-post for utveksling av informasjon, og det er mye manuell håndtering av dokumenter. Dagens løsning er ikke i tråd med overordnede krav til IKT-løsninger i offentlig sektor, og det er utfordrende å håndtere informasjonssikkerheten med dagens manuelle rutiner.

Nye metoder har behov for en løsning som effektiviserer saksbehandlings- og innspillsprosessen. En ny løsning skal også bidra til økt likebehandling og til bedre mulighet for å se metoder i sammenheng med hverandre. Løsningen skal bidra til at Nye metoder kan videreutvikles og håndtere en framtid med økende antall metoder.

Nye metoder organiserte arbeidet med å få på plass en ny løsning som et prosjekt. Konseptutredning er første fase av prosjektet.

'Konseptutredningen ble gjennomført i tre deler. Sekretariatet for Nye metoder hører administrativt til i Helse Sør-Øst RHF (heretter omtalt som HSØ). Det ble derfor besluttet at prosjektet skulle ledes av HSØ. Oppstarten var i 2020, og del 1 ble avsluttet etter gjennomført behovsanalyse. Del 2 hadde fokus på avklaring av driftsalternativer og informasjonsklassifisering. Del 3 hadde fokus på avklaringer rundt drift og forvaltning av løsningen hos Norsk Helsenett (NHN) eller Helse Sør-Øst RHF, samt gjennomføringsstrategi.

AD-ene RHF-ene har i oktober 2023 besluttet at arbeidet skal gå videre til neste fase, som er planleggingsfasen.

Saksfremstilling

Med alle faktorer vurdert, ble anbefalingen fra konseptutredningen å utvikle løsningen ved hjelp av den nyanskaffede oppgave- og prosessplattformen i Sykehuspartner HF. Sykehuspartner HF er det helseforetak som leverer tjenester innen IKT, prosjekt, logistikk og HR til alle sykehusene i Helse Sør-Øst. Videreutvikling, drift og forvaltning av løsningen vil også ivaretas av Sykehuspartner HF.

Det er estimert en planleggingsfase på seks måneder. De administrerende direktørene må så gi sin tilslutning, før man går over i en gjennomføringsfase, som er forventet å vare i to år.

Det er uttalt fra prosjektet for prosessplattformen i Sykehuspartner HF at verktøystøtte til Nye metoder er et aktuelt prosjekt å gjennomføre som en del av kompetansebygging på plattformen. Det vil si at prosjektet nå spilles inn til prosessplattformen med forventet oppstart av utvikling, slik at de kan forberede oppstart av utvikling så fort som mulig. Det er derfor forventet at utvikling av løsning kan starte så snart planleggingsfasen er ferdig.

Det anbefales en smidig utviklingsmetodikk, der løsningen produksjonssettes tidlig i gjennomføringsfasen og bygges på videre med funksjonalitet gjennom gjennomføringsfasen. Slik vil man kunne starte å hente ut gevinster fra produktet før gjennomføringsfasen er ferdig.

Prosjektet har i konseptfasen utredet en prioriteringsrekkefølge for utviklingen, som må detaljeres nærmere i gjennomføringsfasen. Overordnet sier den at arbeidet først skal utvikle en løsning for grunnleggende saksbehandling og samhandling. Videre vil det blant annet kunne bygges på med funksjonalitet for strukturert informasjon til forskrivningsstøtte, monitorering av prosessen i Nye metoder, administrativ støtte og mer.

Når planleggingsfasen er gjennomført, må de administrerende direktørene beslutte om arbeidet skal gå videre til gjennomføringsfasen. Det rigges nå for å starte planleggingsfasen.

Saksnummer: 179-23

Eventuelt