

Innkalling til møte i Bestillerforum for nye metoder

Sted: Video-/telefonkonferanse

Tidspunkt: Mandag 22. november kl. 12:30-14:00

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

Kopi: Randi Midtgard Spørck, fagdirektørsekretariatet, Helse Nord 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 konstituert fagdirektør Henrik Sandbu

Saksnummer	Sakstittel	Type sak
Sak 203-21	Protokoll fra møte 25. oktober 2021.	<i>Til godkjenning.</i>
Sak 204-21	Forslag: ID2021_112 Olaparib (Lynparza) til adjuvant behandling av BRCA1/2-mutert, HER2-negativ brystkreft etter gjennomført lokalbehandling inkludert stråling.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 205-21	Forslag: ID2021_113 Ipilimumab (Yervoy) / Nivolumab (Opdivo) som andrelinjes immunterapibehandling av avansert melanom.	<i>Til drøfting.</i>

NYE METODER

Sak 206-21	Forslag: ID2021_123 Temperaturregulert laminær luftstrøm til behandling av allergisk sykdom (eksempel på produkt Airsonett Air 4).	<i>Til drøfting.</i>
Sak 207-21	Forslag: ID2021_124 Natalizumab (Tysabri) til behandling av relapserende remitterende multippel sklerose (RRMS). Formulering til subkutan injeksjon. REVURDERING.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 208-21	Forslag: ID2021_125 Interferon gamma-1b (Imukin) til behandling ved Friedreichs ataksi.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 209-21	Metodevarsel: ID2021_128 Atezolizumab (Tecentriq) for adjuvant behandling av ikke-småcellet lungekreft.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 210-21	Metodevarsel: ID2021_129 Crizotinib (Xalkori) til behandling av residiverende eller refraktær ALK-positiv anaplastisk storcellet lymfom, og til behandling av ikke-resektabel, tilbakevendende eller refraktær ALK-positiv inflammatorisk myofibroblasttumor hos barn fra og med 6 år til 18 år.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 211-21	Metodevarsel: ID2021_130 Vedolizumab (Entyvio) til behandling av voksne med pouchitt som har gjennomgått proktokolektomi med ileoanalt bekkenreservoar ved ulcerøs kolitt, og som ikke tolererer eller responderer på behandling med antibiotika.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 212-21	Metodevarsel: ID2021_131 Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med kjemoterapi som neoadjuvant behandling, etterfulgt som monoterapi som adjuvant behandling etter operasjon hos voksne med lokalavansert, inflammatorisk eller tidlig trippel-negativ brystkreft med høy risiko for tilbakefall.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 213-21	Metodevarsel: ID2021_132 Brolucizumab (Beovu) til behandling av diabetes makulaødem.	<i>Til drøfting.</i>

NYE METODER

Sak 214-21	Metodevarsel: ID2021_134 Elexakaftor/tezakaftor/ivakaftor (Kaftrio) til behandling av cystisk fibrose hos barn fra 6 til og med 11 år som har minst én F508del-mutasjon i CFTR-genet.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 215-21	Metodevarsel: ID2021_135 Kabozantinib (Cabometyx) til behandling av pasienter som er 12 år eller eldre med lokalavansert, eller metastatisk, differensiert skjoldbruskkjertelkreft som er refraktær eller ikke kvalifisert for radioaktivt jod og har progrediert under eller etter VEGFR-rettet behandling.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 216-21	Metodevarsel: ID2021_136 Nivolumab (Opdivo) som kombinasjonsbehandling med fluoropyrimidin- og platinabasert kjemoterapi til førstelinjebehandling av voksne pasienter med inoperabel, avansert, tilbakevendende eller metastatisk spiserørskreft av typen plateepitelkarsinom (ESCC).	<i>Til drøfting.</i>
Sak 217-21	Metodevarsel: ID2021_137 Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med ipilimumab (Yervoy) til førstelinjebehandling av voksne pasienter med inoperabel, avansert, tilbakevendende eller metastatisk spiserørskreft av typen plateepitelkarsinom (ESCC).	<i>Til drøfting.</i>
Sak 218-21	Håndtering av Covid-19-legemidler i Nye metoder. Notat.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 219-21	Metodevarsel utsatt fra møte 25.10.2021: ID2021_122 Anakinra (Kineret) til behandling av covid-19 hos voksne med pneumoni og risiko for å utvikle alvorlig respirasjonssvikt.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 220-21	Metodevarsel: ID2021_133 Tocilizumab (RoActemra) til behandling av covid-19 hos voksne sykehusinnlagte pasienter som behandles med kortikosteroider og trenger	<i>Til drøfting.</i>

NYE METODER

	oksygen eller mekanisk ventilasjon.	
Sak 221-21	Oppdrag: ID2020_065 Fedratinib til behandling av primær myelofibrose (MF), post polycytemia vera MF eller post essensiell trombocytose MF. Innspill fra firma og notat fra Statens legemiddelverk.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 222-21	Lenalidomid (Revlimid) (ID2018_019, ID2019_054, ID2017_051). Notat fra Sykehusinnkjøp HF LIS.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 223-21	Brukerrepresentasjon i Bestillerforum. Notat fra sekretariatet for Nye metoder.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 224-21	Oppdrag: ID2019_074 Diagnostiske tester. Muntlig orientering om status fra Folkehelseinstituttet.	<i>Til orientering.</i>
Sak 225-21	Presisering av oppdrag fra Bestillerforum til Statens legemiddelverk. ID2020_106, ID2021_012. Notat fra Sekretariatet for Nye metoder.	<i>Til orientering.</i>
Sak 226-21	Eventuelt	

Bestillerforum for nye metoder - 25.10.2021

man 25 oktober 2021, 08:00 - 16:00

Deltakere

Baard-Christian Schem, Geir Tollåli, Hege Wang, Henrik Andreas Sandbu, Ingvild Grendstad, Jan Frich, Hanne Husom Haukland, Asbjørn Mack, Eva Godske Friberg, Kirsti Hjelme, Hilde Røshol, Øystein Kydland, Kjetil Brurberg, Marianne Saugestad, Gunn Fredriksen, Ole Tjomsland, Runar Skarsvåg, Martin Lerner, Helene Orthagen, Karianne Mollan Tvedt, Barbra Schjoldager Frisvold, Michael Vester

Møteprotokoll

Innkalling med agenda.

Sak 189-21 Protokoll fra møte 27. september 2021. Til godkjenning.

Beslutning

Protokoll fra møtet 27.09.2021 ble godkjent. Protokollen er publisert.

Sak 190-21 Metodevarsel: ID2021_114 Axicabtagene ciloleucel (Yescarta) til behandling av residivert eller refraktær follikulært lymfom etter tre eller flere systemiske behandlinger. Til drøfting.

Beslutning:

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for axicabtagene ciloleucel (Yescarta) til behandling av residivert eller refraktær follikulært lymfom etter tre eller flere systemiske behandlinger. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 191-21 Metodevarsel: ID2021_115 Brexucabtagene autoleucel (Tecartus) til behandling av voksne med residivert eller refraktær akutt lymfoblastisk B-celleleukemi. Til drøfting.

Beslutning:

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for brexucabtagene autoleucel (Tecartus) til behandling av voksne med residivert eller refraktær akutt lymfoblastisk B-celleleukemi. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 192-21 Metodevarsel: ID2021_116 Sekukinumab (Cosentyx) til behandling av barneleddgikt hos barn over 2 år. Til drøfting.

Beslutning:

En forenklet metodevurdering med en oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for sekukinumab (Cosentyx) til behandling av barneleddgikt hos barn over 2 år. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 193-21 Metodevarsel: ID2021_117 Somatrogon til behandling av veksthormonmangel hos barn. Til drøfting.

Beslutning:

En forenklet metodevurdering med en oppsummering av effekt og sikkerhet (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for somatrogon til behandling av veksthormonmangel hos barn. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 194-21 Metodevarsel: ID2021_118 Eptacog beta til å behandle og forhindre blødning hos pasienter med hemofili A og B som har antistoff mot faktor VIII eller IX. Til drøfting.

Beslutning:

En forenklet metodevurdering med en oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for eptacog beta til å behandle og forhindre blødning hos pasienter med hemofili A og B som har antistoff mot faktor VIII eller IX. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 195-21 Metodevarsel: ID2021_119 Avapritinib (Ayvakyt) til behandling av avansert systemisk mastocytose. Til drøfting.

Beslutning:

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for avapritinib (Ayvakyt) til behandling av avansert systemisk mastocytose. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 196-21 Metodevarsel: ID2021_120 Pembrolizumab (Keytruda) som adjuvant behandling etter kirurgi hos voksne med nyrecellekarsinom. Til drøfting.

Beslutning:

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for pembrolizumab (Keytruda) som adjuvant behandling etter kirurgi hos voksne med nyrecellekarsinom. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 197-21 Metodevarsel: ID2021_121 Dupilumab (Dupixent) til behandling av alvorlig astma med type 2-inflammasjon hos barn fra 6 til 11 år. Til drøfting.

Bestillerforum ser ikke behov for en egen metodevurdering av indikasjonsutvidelsen til barn fra 6 til 11 år. Dupilumab er metodevurdert og innført til voksne og ungdom som er 12 år og eldre som tillegg til vedlikeholdsbehandling av alvorlig astma (ID2018_101).

Beslutning:

Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 198-21 Metodevarsel: ID2021_122 Anakinra (Kineret) til behandling av covid-19 hos voksne med pneumoni og risiko for å utvikle alvorlig respirasjonssvikt. Til drøfting.

Beslutning:

Saken utsettes.

Sak 199-21 Oppdrag: ID2021_105 Ventilasjon av operasjonsstuer - Hvilken typeventilasjon er best i operasjonsstuer for å redusere postoperative infeksjoner. Oppfølging fra Bestillerforum 27.09.2021. Til drøfting.

Bestillerforum diskuterte type og innretning på metodevurdering som oppfølging av oppdraget gitt i Bestillerforum 27.09.2021.

Beslutning:

En forenklet metodevurdering med vurdering av effekt gjennomføres ved Folkehelseinstituttet av laminær luftstrøm versus konvensjonell ventilasjon. Metodevurderingen skal fokusere på infeksjonsrisiko, og skal inneholde en enkel kostnadsbeskrivelse avgrenset til nybygg.

Sak 200-21 ID2019_122 Karfilzomib (Kyprolis), daratumumab (Darzalex) og deksametason som kombinasjonsbehandling ved tilbakefall av myelomatose. Innspill fra firma. Til drøfting.

Generelt ønsker ikke Bestillerforum å avgrense metodevurderinger til kun en subgruppe allerede på oppdragstidspunktet. Det er ønskelig at metodevurderinger følger den indikasjon det er søkt om markedsføringstillatelse for. Det bør leveres en helseøkonomisk analyse basert på godkjent indikasjon (her total ITT populasjon) og eventuelt en tilleggssanalyse basert på den foreslåtte subgruppen.

Beslutning:

Bestillerforum for nye metoder opprettholder bestillingen for ID2019_122: En hurtig metodevurdering med kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for daratumumab (Darzalex), karfilzomib (Kyprolis) og deksametason som kombinasjonsbehandling ved tilbakefall av myelomatose.

Innenfor oppdraget kan det eventuelt utarbeides en subgruppeanalyse for daratumumab (Darzalex), karfilzomib (Kyprolis) og deksametason som kombinasjonsbehandling til pasienter som har fått tilbakefall av myelomatose og som tidligere har mottatt behandling med lenalidomid.

Sak 201-21 Presisering av oppdrag fra Bestillerforum til Statens legemiddelverk. ID2020_076, ID2020_039. Notat fra Sekretariatet for Nye metoder Til orientering.**Beslutning:**

Bestillerforum for nye metoder tar saken til orientering.

Sak 202-21 Eventuelt.

ID2019_115 Entrectinib til behandling av lokalavansert eller metastatisk ROS1-positiv ikke-småcellet lungekreft som ikke tidligere er behandlet med ROS1-hemmere.

ID2019_115 er et tredelt oppdrag hvor det utarbeides metodevurdering av diagnostisk test, metodevurdering av legemiddel samt gjennomføres prisforhandlinger (prisnotat).

Folkehelseinstituttet tok opp behov for publisering av utkast til rapport om diagnostisk test i påvente av at samlet oppdrag kan ferdigstilles.

Beslutning

Utkast til rapport om diagnostisk test til ID2019_115 Entrectinib sendes til gjennomlesning hos medlemmene i Bestillerforum for nye metoder. Rapporten kan deretter publiseres.

Saksnummer 204-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_112 Olaparib (lynparza) til adjuvant behandling av BRCA1/2-mutert, HER2-negativ brystkreft etter gjennomført lokalbehandling inkludert stråling (forslag)

Kort om metoden fra forslaget:

- Forslagsstillere er: Universitetssykehuset i Nord-Norge
- Metoden innebærer behandling etter protokoll som i OlympiA-studien:
 - o olaparib tabletter i doseringen 300 mg x 2 gis i ett år etter gjennomført standard behandling
 - o oppfølging: fysisk undersøkelse hver 4.uke i 24 uker, så hver 3.måned ut år 2, så hver 6.måned til utgangen av år 5, deretter årlig. Årlig mammografi, MR eller begge deler
- Legemiddelform: Tablett.
- Medikamentgruppe: PARP-hemmere.
- Resultater fra interimsanalyse presentert på ASCO og publisert i NEJM juni 2021 anses av flere fagmiljøer som tilstrekkelig positive til at behandlingen anbefales flere steder.
- Hovedproblemstilling: BRCA1-/2-mutert brystkreft gir høy risiko for tilbakefall. Det finnes per dags dato ingen tilbud utover standardbehandling og deretter «vente og se» for pasienter med brystkreft med høy risiko for tilbakefall.
- Forventet effekt: Forlenget sykdomsfri overlevelse. Potensielt økt totaloverlevelse
- Underproblemstillinger: kostbar off-label behandling som klinikerne ønsker å ta i bruk til en liten gruppe pasienter. Forslaget viser beregningene som leder til et estimat på ca. 30 pasienter per år i Norge.
- Foreslått metode er et tillegg til etablert behandlingstilbud. OlympiA-studien viste en økning i 3-års sykdomsfri overlevelse fra 77,1 % i placebo-gruppen til 85,9 % i olaparib-gruppen. Studien er en interimsanalyse av en studie der over 1800 pasienter ble randomisert til olaparib eller placebo mellom juni 2014 og mai 2019. På analysetidspunktet (cutoff mars 2020) var det ikke tilstrekkelig mange hendelser (tilbakefall eller død) til å konkludere sikkert med hensyn til totaloverlevelse, men det ble observert færre hendelser i olaparib-gruppen enn i placebogruppen (59 vs 86).
- Felleskatalog-pris for 300 mg x 2 er 55 509 kr/mnd = 666 108 kr/år. Med den dokumentasjonen som foreligger per i dag er det ikke aktuelt å øke behandlingstiden utover 1 år. Det er LIS-avtale på olaparib (Lynparza).

Egnethetsvurdering fra Statens legemiddelverk (hele vurderingen vedlagt):

- Foreslått metode vil utgjøre et tillegg til etablert behandlingstilbud for pasienter med HER2-negativ, høyrisiko LABC og kimcelle BRCA1/2 mutasjon, med hensikt å redusere risiko for tilbakefall.
- Olaparib har ikke markedsføringstillatelse for metoden, og per i dag er det heller ikke søkt om MT.
- Metodetvurdering av godkjent indikasjon (ID2018_044) er ikke gjennomført da Legemiddelverket fortsatt venter på innsendelse av dokumentasjon fra produsent.
- Det foreligger effekt- og sikkerhetsdata fra en event-drevet interimanalyse fra en randomisert, placebokontrollert fase 3 studie (OlympiA). Denne studien gir god dokumentasjon på relativ effekt for primærendepunktet (invasiv sykdomsfri

NYE METODER

overlevelse/iDFS, ved 3 år). Data er imidlertid umodne, og den absolutte effektstørrelsen relativt beskjeden. Det er dermed usikkert hvorvidt den observerte iDFS-gevinsten vil oversettes i en langtidseffekt på overlevelse og ekstrapolering av overlevelse (OS) utover observert studieperiode vil være forbundet med stor usikkerhet.

Videre ble studiepasientene ikke tilbudt behandling med adjuvant capecitabine. Det er uklart hvor mange av studiepasientene som ville ha vært aktuelle for denne behandlingen basert på de norske anbefalingene. Studien kan dermed ikke informere relativ effekt mot capecitabine i relevant populasjon og manglende bruk av capecitabine i studien vil kunne gi en overestimering av relativ effekt i totalpopulasjonen.

- Innføring av metoden kan gi betydelige budsjettkonsekvenser i form av økte legemiddelutgifter, og det bør vurderes om merkostnaden står i et rimelig forhold til den behandlingsmessige verdien som legemidlet tilfører utover dagens behandling.
- Basert på at det foreligger resultater fra en større RCT med robust design vurderer Legemiddelverket at olaparib brukt i henhold til forslaget kan være egnet for nasjonal hurtig metodevurdering. Studiedata er foreløpig umodne og vil gi svært usikre estimater spesielt med hensyn til effekt på overlevelse frem i tid. Endelige data fra studien ser ut til å være tilgjengelig først etter 2028.
- Legemiddelverket har ikke vært i dialog med firma for å avklare om de vil levere dokumentasjon til en ev. metodevurdering.
- Legemiddelverket anbefaler at metoden ikke tas i bruk før en eventuell evaluering foreligger.

Kommentar fra sekretariatet:

- Fra før foreligger det en eller flere metoder med virkestoffet i Nye metoder.
- Beslutningsforum for nye metoder har innført minst en metode med virkestoffet tidligere f.ks. ID2014_039.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg (hele innspill vedlagt):

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø:

- Det er et klinisk behov for metoden, og den bør prioriteres for metodevurdering: Dette er en viktig ny adjuvant behandling som reduserer risiko for tilbakefall av brystkreft hos en ung pasientgruppe med høy tilbakefallsrisiko. Dessuten har behandlingen lite bivirkninger, tolereres bra.

-Synes at det foreligger tilstrekkelig med publisert kunnskap om metoden for å gjennomføre en metodevurdering.

-Ettersom dette er en behandling med lite bivirkninger og som gir betydelig reduksjon i tilbakefall av brystkreft bør den vurderes tatt i bruk allerede nå før totaloverlevelsedataene foreligger. Cirka hver 4. kvinne som får tilbakefall av brystkreft dør av brystkreft. Anbefaler en midlertidig godkjennelse i påvente av totaloverlevelsedata.

-Ander forhold: Mange av disse pasientene er unge, og er operert for trippel negativ brystkreft. For disse er der ca. 20-30% risiko for tilbakefall innen 5 år, og således behov for forbedret behandling for å kurere dem.

- Kjenner ingen andre etablerte alternativer eller andre relevante metoder som er/vil bli tilgjengelige.

Samlet vurdering/prioritering: Metodevurdering er ønsket av fagmiljøet men langtidsdata mangler.

NYE METODER

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø:

- Det er klinisk behov for metoden, og den bør prioriteres for metodevurdering: Metoden er allerede inne i nytt Handlingsprogram som publiseres i disse dager, men hvor medikamentet må gjøres tilgjengelig først.
- Mener det foreligger tilstrekkelig med publisert kunnskap til å gjøre en metodevurdering.
- Kjenner ingen andre etablerte alternativer eller andre relevante metoder som er/vil bli tilgjengelige.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Kan påvirke Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft (01.03.2021). Ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 01.07.2015.

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	Haakon Lindekleiv
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Universitetssykehuset i Nord-Norge
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	haakon.lindekleiv@unn.no
Dato for innsending av forslag	3.9.21 (oppdatert pkt. 4 den 09.09.2021)

Saksdokumentenes opplysninger om pris er unntatt offentlighet, jf. offl. § 13 jf. fvl. § 13, 1. ledd nr. 2

Opplysninger om metoden som foreslås

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

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

Olaparib for adjuvant behandling av BRCA1/2-mutert, HER2-negativ brystkreft etter gjennomført lokalbehandling inkludert stråling

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Metoden innebærer behandling etter protokoll som i OlympiA-studien*:

- olaparib tabletter i doseringen 300 mg x 2 gis i ett år etter gjennomført standard behandling
- oppfølging: fysisk undersøkelse hver 4.uke i 24 uker, så hver 3.måned ut år 2, så hver 6.måned til utgangen av år 5, deretter årlig. Årlig mammografi, MR eller begge deler

*Tutt ANJ, Garber JE et al. Adjuvant olaparib for patients with BRCA1- og BRCA2-mutated breast cancer. [N Engl J Med 2021; 384 \(25\): 2394-2405.](#)

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

Resultater fra interimsanalyse presentert på ASCO og publisert i NEJM juni 2021 anses av flere fagmiljøer som tilstrekkelig positive til at behandlingen anbefales flere steder:

- Norsk brystkreftgruppe (NBCG) vil omtale behandlingen som den foretrukne behandling (dersom tilgjengelig, foreløpig ikke metodevurdert) i neste Handlingsprogram (pers.medd Egil Støre Blix, UNN, med henvisning til referat fra styringsgruppemøte i NBK 17.juni 2021
- Oppslagsverket UpToDate* anbefaler olaparib fremfor observasjon til høyrisikopasienter, med BRCA-mutasjoner som definert i OlympiA-studien.

*Eichler AF, Vora SR. [Practice changing updates.](#) In UpToDate. Last updated: Aug 27, 2021

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.*

Hovedproblemstilling: BRCA1-/2-mutert brystkreft gir høy risiko for tilbakefall. Det finnes per dd ingen tilbud utover standardbehandling og deretter «vente og se» for pasienter med brystkreft med høy risiko for tilbakefall.

Underproblemstillinger: kostbar off-label behandling som klinikerne ønsker å ta i bruk til en liten gruppe pasienter (str.orderen ca 30 per år i Norge) (mulig å si noe om hvem disse (ofte) er? Unge kvinner, småbarnsmødre, kan være i jobb, faktorer av betydning for samfunnsøkonomi mm?)

*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?)

Foreslått metode er et tillegg til etablert behandlingstilbud. OlympiA-studien viste en økning i 3-års sykdomsfri overlevelse fra 77,1 % i placebo-gruppen til 85,9 % i olaparib-gruppen. Studien er en interimsanalyse av en studie der over 1800 pasienter ble randomisert til olaparib eller placebo mellom juni 2014 og mai 2019. På analysetidspunktet (cutoff mars 2020) var det ikke tilstrekkelig mange hendelser (tilbakefall eller død) til å konkludere sikkert med hensyn til totaloverlevelse, men det ble observert færre hendelser i olaparib-gruppen enn i placebogruppen (59 vs 86).

- | 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:

Pasienten behandles hjemme (tabletter)

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

- | | |
|------------------------------------|-------------------------------------|
| Legemiddel | ☒ |
| Medisinsk utstyr som er CE-merket* | ☐ |

*Angi klassifisering og bruksområde:

- | | |
|---|--------------------------|
| Medisinsk utstyr som <u>ikke</u> 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:

Det er LIS-avtale på olaparib (Lynparza). Kostnad per mnd med tabletter i dosering [REDACTED] 1 års behandling koster [REDACTED] Med den dokumentasjonen som foreligger per i dag er det ikke aktuelt å øke behandlingstiden utover 1 år.

(Felleskatalog-pris for 300 mg x 2 er 55 509 kr/mnd = 666 108 kr/år).

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?))

Brystkreft. Pasienter som per i dag ikke har et tilbud utover etablert behandling

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

Høy alvorlighetsgrad

Forventet effekt

Forlenget sykdomsfri overlevelse. Potensielt økt totaloverlevelse

Sikkerhet og bivirkninger

Akseptabel profil. Som forventet for medikamentgruppen PARP-hemmere

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Ca 30 pasienter per år.

Beregningen av antall er gjort av Egil Støre Blix (UNN) i samarbeid med Bjørn Naume (OUS) og Hans Petter Eikesdal (HUS):

Cancer in Norway:

3753 pasienter diagnose brystkreft i Norge 2019

Tar bort 1513 pasienter i stadium I (2015-2019) og 144 pasienter med stadium IV

$3753 - 1513 - 144 = 2096$ pasienter i stadium II og III

Handlingsprogrammet: Andel BRCA1-2 mutasjoner 2 - 3% (norske ref av Møller og Vetti).

2% av 2096 pasienter stadium II og III = 42 pasienter

3% av 2096 pasienter stadium II og III = 63 pasienter

Tar bort 15% som er HER2 positive (skal ikke ha olaparib)

85 % av 42 = 36 pasienter

85% av 63 = 54 pasienter

Hvor stor andel er ikke høyrisik definert etter OlympiA-protokollen? Det er denne gruppen som har gevinst av olaparib. Vanskelig å vurdere siden det ikke finnes tall. Vårt estimat 50%?

50% av 36 pasienter = 18 pasienter

50% av 63 pasienter = 27 pasienter

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

██████kr per pasient med 1 års behandling, totalt ██████NOK (30 pasienter/år)

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

Tutt ANJ, Garber JE et al. Adjuvant olaparib for patients with BRCA1- og BRCA2-mutated breast cancer. [N Engl J Med 2021; 384 \(25\): 2394-2405.](#)

Eichler AF, Vora SR. [Practice changing updates.](#) In UpToDate. Last updated: Aug 27, 2021

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

Lynparza tabletter/kapsler, Astra Zeneca (ATC-gruppe L01X K01)

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

Dato for første markedsføringstillatelse: 16.desember 2014

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.)



Bestilling nr: ID2021_112

Tittel på bestillingen:

Olaparib for adjuvant behandling av BRCA1/2-mutert, HER2-negativ brystkreft etter gjennomført lokalbehandling inkludert stråling

Medisinsk effekt og nyhetsverdi:

Pasienter med LABC, kimcelle BRCA1- eller BRCA2-mutasjoner og HER2 negativt status har høy risiko for tilbakefall. Behandlingen består per i dag av lokalbehandling (kirurgi/strålebehandling) og (neo)adjuvant kjemoterapi med epirubicin + cyclofosamid (EC90), foregått eller etterfulgt av taxan. Tillegg av platina (kombinasjon av carboplatin og paklitaxel, i sekvens med etterfølgende EC90), kan vurderes som alternativ til EC90 etterfulgt av taxan for pasienter med BRCA mutasjon og trippel negativ sykdom.

For pasienter med trippel negativ brystkreft og betydelig gjenværende tumor etter neoadjuvant behandling og operasjon (uavhengig av BRCA status) anbefales i tillegg behandling med adjuvant capecitabine.

Det finnes per dag ingen tilbud utover ovenstående standardbehandling og deretter «vent og se» for de aktuelle pasientene. Foreslått metode vil dermed utgjøre et tillegg til etablert behandlingstilbud, med hensikt å redusere risiko for tilbakefall.

Effekt og sikkerhetsdata foreligger fra en dobbelblindet, randomisert (1:1), placebokontrollert fase 3 studie (OlympiA). Studien inkluderte totalt 1836 pasienter med HER2 neg. tidlig brystkreft med BRCA1 eller BRCA2 kimcellemutasjon (patologisk eller trolig patologisk variant) og høy-risiko kliniskopatologiske faktorer, som hadde mottatt standard lokal behandling og neoadjuvant eller adjuvant kjemoterapi.

Ved en prespesifisert event-drevet interim analyse (cutoff mars 2020, median oppfølgingstid 2.5 år) var 3 år invasiv sykdomsfri overlevelse (iDFS = primærendepunkt) 85.9% i olaparib armen og 77.1% i placebo armen (forskjell 8.8%; 95% CI, 4.5 to 13.0; HR= 0.58; 99.5% CI, 0.41 til 0.82; P<0.001, ved ca 15% av hendelsene). OS data var ikke modne på analysetidspunktet (<10% av hendelsene), men det ble rapportert numerisk færre hendelser for Olaparib sammenliknet med placebo (59 vs. 86 hendelser, HR=0.68; 99% CI, 0.44 til 1.05; P=0.02).

Det ser ut til å være kun begrensede data på HRQoL som samles inn i studien.

Estimert study completion date er nov 2028 (Clinicaltrials.gov) og det er ikke planlagt ytterligere interim analyser.

Legemiddelkostnader (inkl. mva)

Andelen med kimcelle BRCA mutasjon hos pasienter operert for brystkreft er per i dag ikke kartlagt, men det antas at disse utgjør 2-3% av alle brystkreftpasienter i Norge. I følge bestiller antas det at behandling vil være aktuell for ca 30 pasienter per år i Norge.

Iht. bestillingen vil dosering og behandlingsdurasjon gis iht. det som ble brukt i OlympiA studie, dvs. olaparib tabletter 300 mg x 2 gis i ett år etter gjennomført standard behandling. Oppfølging på sykehus vil være hver 4.uke i 24 uker etterfulgt av hver 3.måned ut år 2, og hver 6.måned til utgangen av år 5, deretter årlig. Årlig mammografi, MR eller begge deler.



Det er LIS-avtale på olaparib (Lynparza). Kostnad per mnd med tabletter i dosering [REDACTED] 1 års behandling koster om lag [REDACTED]. Med den dokumentasjonen som foreligger per i dag er det ikke aktuelt å øke behandlingstiden utover 1 år.

Finansieringsordning:

Sykehus

Regulatorisk status for markedsføringstillatelse (MT):

Olaparib har ikke markedsføringstillatelse for indikasjonen foreslått i aktuell bestilling.

Olaparib har markedsføringstillatelse i en liknende pasientpopulasjon i metastatisk setting: *Olaparib er indisert som monoterapi for behandling av voksne pasienter med kimbane BRCA1/2-mutasjoner som har HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft. Pasienter bør ha fått tidligere behandling med et antracyklin og et taksan i (neo)adjuvant eller metastatisk setting, med mindre pasientene ikke var egnet for disse behandlingene (se pkt. 5.1).*

Pasienter med hormonreseptor (HR) positiv brystkreft skal i tillegg ha progrediert under eller etter tidligere endokrin behandling eller blitt vurdert til å være uegnet for endokrin behandling.

Metodevurdering av den godkjente indikasjonen er ikke gjennomført da Legemiddelverket fortsatt venter på innsendelse av dokumentasjon fra produsent (Astra Zeneca) (ID2018_044).

Leveringstid:

Legemiddelverket har ikke vært i dialog med produsenten for å avklare om de vil levere dokumentasjon til en metodevurdering for dette bruksområdet.

Legemiddelverkets vurdering av bestillingens relevans/egnethet :

Den foreslåtte metoden innebærer et nytt behandlingstilbud for pasienter med HER2 negativ, høyrisiko LABC og kimcelle BRCA1/2 mutasjon. Pasienter med somatiske BRCA1/2 mutasjoner er ikke inkludert i studien, og vil dermed heller ikke omfattes av en eventuell metodevurdering.

Det foreligger effekt og sikkerhetsdata fra en event-drevet interimanalyse fra en randomisert, placebokontrollert fase 3 studie. Denne studien gir god dokumentasjon på relativ effekt for primærendepunktet (iDFS ved 3 år). Data er imidlertid umodne, og den absolutte effektstørrelsen relativt beskjeden. Det er dermed usikkert hvorvidt den observerte iDFS gevinsten vil oversettes i en langtidseffekt på overlevelse og ekstrapolering av OS data utover observert studieperiode vil være forbundet med stor usikkerhet. Videre ble studiepasientene ikke tilbudt behandling med adjuvant capecitabine. Det er uklart hvor mange av studiepasientene som ville ha vært aktuelle for denne behandlingen basert på de norske anbefalingene. Studien kan dermed ikke informere relativ effekt mot capecitabine i

relevant populasjon og manglende bruk av capecitabine i studien vil kunne gi en overestimering av relativ effekt i totalpopulasjonen.

Innføring av metoden kan gi betydelige budsjettkonsekvenser i form av økte legemiddelutgifter, og det bør vurderes om merkostnaden står i et rimelig forhold til den behandlingsmessige verdien som legemidlet tilfører utover dagens behandling.

Basert på at det foreligger resultater fra en større RCT med robust design vurderer Legemiddelverket at olaparib brukt iht. bestilling kan være egnet for nasjonal hurtig metodevurdering. Studiedata er foreløpig umodne og vil gi svært usikre estimerer spesielt mht effekt på overlevelse frem i tid. Endelige data fra studien ser ut til å være tilgjengelig først etter 2028

Olaparib har ikke markedsføringstillatelse for det bruksområdet bestillingen omfatter og per i dag er det heller ikke søkt om MT. Legemiddelverket har ikke vært i dialog med produsenten for å avklare om de vil levere dokumentasjon til en metodevurdering for dette bruksområdet.

Legemiddelverket anbefaler at metoden ikke tas i bruk før en eventuell evaluering foreligger.

Innspill til Nye metoder

Nye metoder samler innspill fra fagmiljøer i RHF-ene for å hjelpe Bestillerforum RHF med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på. Innspillene blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum RHF som også blir publisert på nyemetoder.no.

Det er behov for korte og konsise innspill fra fagpersoner med vekt på følgende spørsmål:

Metode ID2020_112: Olaparib for adjuvant behandling av BRCA1/2-mutert, HER2-negativ brystkreft etter gjennomført lokalbehandling inkludert stråling	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Klinisk erfaring fra bruk av olaparib i klinisk studie (PETREMAC).
Er det klinisk behov for metoden?	Absolutt, dette er en viktig ny adjuvant behandling som reduserer risiko for tilbakefall av brystkreft hos en ung pasientgruppe med høy tilbakefallsrisiko. Dessuten har behandlingen lite bivirkninger, tolereres bra.
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Lang erfaring med bruk av olaparib gjennom bruk i PETREMAC studien fra 2016. Dessuten tidligere bruk av andre PARP hemmere i BROCADE2 og BROCADE3 studiene, i regi av AbbVie tidligere på 2000 tallet.
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Absolutt, dette er en viktig ny adjuvant behandling som reduserer risiko for tilbakefall av brystkreft hos en ung pasientgruppe med høy tilbakefallsrisiko. Dessuten har behandlingen lite bivirkninger, tolereres bra.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Ja, det synes jeg. Tutt ANJ, Garber JE et al. Adjuvant olaparib for patients with BRCA1- og BRCA2-mutated breast cancer. N Engl J Med 2021; 384 (25): 2394-2405 . Ettersom dette er en behandling med lite bivirkninger og som gir betydelig reduksjon i tilbakefall av brystkreft bør den vurderes tatt i bruk allerede nå før totaloverlevelsedataene foreligger. Cirka hver 4. kvinne som får tilbakefall av brystkreft dør av brystkreft. Anbefaler en midlertidig godkjenning i påvente av totaloverlevelsedata.

Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Ingen.
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Mange av disse pasientene er unge, og er operert for trippel negativ brystkreft. For disse er der ca. 20-30% risiko for tilbakefall innen 5 år, og således behov for forbedret behandling for å kurere dem.

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Hans Petter Eikesdal	Overlege/Professor	Kreftavdelingen Haukeland Universitetssjukehus/Klinisk inst. 2, UiB

Interesser og eventuelle interessekonflikter Hans Petter Eikesdal:

Har mottatt forskningsstøtte til PETREMAC studien fra Astra Zeneca og Pfizer (støtte til Brystkreftgruppen i Bergen, ikke som enkeltperson).

Har mottatt honorar for foredrag og advisory boards fra Astra Zeneca og Pfizer som forhandler hhv. PARP hemmerne olaparib og talazoparib.

Samlet vurdering/prioritering (fylles ut av RHF-koordinator)

Metodevurdering er ønsket av fagmiljøet men langtidsdata mangler.

Innspill til Nye metoder

Nye metoder samler innspill fra fagmiljøer i RHF-ene for å hjelpe Bestillerforum RHF med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på. Innspillene blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum RHF som også blir publisert på nyemetoder.no.

Det er behov for korte og konsise innspill fra fagpersoner med vekt på følgende spørsmål:

Metode ID2020_112: Olaparib for adjuvant behandling av BRCA1/2-mutert, HER2-negativ brystkreft etter gjennomført lokalbehandling inkludert stråling	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Forskning
Er det klinisk behov for metoden?	Ja
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Har ikke hatt godkjent bruk ennå for brystkreftpasientene
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Ja, metoden er allerede inne i nytt Handlingsprogram som publiseres i disse dager, men hvor medikamentet må gjøres tilgjengelig først. Er også inkludert i internasjonale anbefalinger (St Gallen/ASCO).
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Ja
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Kjenner ingen
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Nei

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Bjørn Naume MD PhD	Fagansvarlig overlege/Professor Seksjon for brystonkologi	Oslo Universitetssykehus HF, Kreftklinikken, Avdeling for kreftbehandling, Radiumhospitalet Postboks 4953 Nydalen 0424 Oslo

Samlet vurdering/prioritering (fylles ut av RHF-koordinator)

--

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_112

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft (01.03.2021)

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn: Seniorrådgiver Borghild Svorken
E-post: borghild.svorken@helsedir.no
Tlf.: 98822164

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.7. 2015. NEI ☐

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

Saksnummer 205-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_113 Ipilimumab (Yervoy) / Nivolumab (Opdivo) som andrelinjes immunterapibehandling av avansert melanom. (forslag)

Kort om metoden fra forslaget:

- Forslagsstillere er: Norsk melanomgruppe
- Den foreslåtte metoden er behandling med ipilimumab (IPI) i kombinasjon med nivolumab (NIVO) for pasienter med avansert (inoperabelt stadium III eller stadium IV) malignt melanom som har progrediert på behandling med PD-1 hemmer.
- NIVO og IPI er indisert for behandling av avansert melanom hver for seg, mens kombinasjonsbehandling med IPI og NIVO i dag kun innført av Beslutningsforum for bruk i 1.linje. Basert på tilgjengelige kliniske data bør bruken av kombinasjonsbehandling ikke lengre begrenses til 1.linje. Forslag til PICO:
 - P:** Pasienter med avansert melanom som har progrediert på en PD-1 hemmer i monoterapi
 - I:** 2.linjes immunterapi med ipilimumab + nivolumab
 - C:** 2.linjes immunterapi med ipilimumab i monoterapi
 - O:** Objektiv respons rate, progresjonsfri overlevelse, totaloverlevelse
- En nylig publisert prospektiv, enarmet fase II studie fant en betydelig høyere responsrate om IPI gis i kombinasjon med PD-1 hemmeren pembrolizumab sammenliknet med historiske data med IPI i monoterapi. I tillegg viser en multisenter, retrospektiv kohortestudie, vesentlig høyere responsrate og totaloverlevelse når IPI ble gitt i kombinasjon med NIVO sammenliknet med IPI alene.
- Opp mot 30-50% av pasienter med avansert melanom utvikler hjernemetastaser, hvilket historisk er forbundet med en svært dårlig prognose. To prospektive fase II studier har vist betydelig effekt av kombinasjonen IPI og NIVO med en responsrate på over 50% hos selekterte pasienter. For majoriteten av disse var effekten langvarig. Den ene studien viste også effekt hos BRAF-muterte pasienter som tidligere hadde fått behandling med BRAF/MEK-hemmere.
- Behandlingen er i bruk i 1.linje i Norge, samt tilbys i senere linjer av private aktører. I mange europeiske land (f.eks. Sverige og Danmark), samt i USA, er bruken ikke begrenset til 1.linje. Amerikanske retningslinjer (NCCN) omtaler metoden som standard 2.linjes immunterapi. Lite trolig at noen større sammenliknende studie mot IPI alene kommer til å bli utført.
- Aktuell for 50 pasienter i Norge.
- Immunterapi kan gi bivirkninger, som i prinsipp kan ramme alle organsystemer og bli alvorlige. Med korrekt håndtering vil de fleste gå over. Sikkerheten av metoden er studert i en stor fase III-studie i 1.linje. Frekvensen av alvorlige bivirkninger i senere linjer ser i en retrospektiv studie ut til å være noe lavere enn i 1.linje (trolig fordi pasienter med alvorlige bivirkninger av første linjes behandling ikke er aktuelle for behandlingen), og sammenliknbar med bivirkningsraten sett ved behandling med IPI alene.
- Kombinasjonsbehandling vil medføre noe økt kostnad sammenliknet med dagens bruk av IPI alene. Mange pasienter vil kunne oppnå god respons og langtidsoverlevelse med PD-1 hemmer i monoterapi.

NYE METODER

- Med dagens ordning er IPI/ NIVO kombinasjonen låst til 1. linje. Dette medfører at en unødvendig stor andel får IPI/NIVO i første linje og denne kombinasjonen er forbundet med flere og mer alvorlige bivirkninger og komplikasjoner. Vi ønsker således at IPI/ NIVO kombinasjonen godkjennes i 1. og 2. linje. Den totale bruken, og dermed kostnadene, vil trolig ikke endre seg nevneverdig med denne justeringen.

Egnethetsvurdering fra Statens legemiddelverk:

- Ipilimumab / nivolumab ble innført til 1.linjebehandling av pasienter med avansert inoperabel føflekkreft (malignt melanom) i 2017 (ID2015_053).
- Godkjent indikasjon: Nivolumab som monoterapi eller i kombinasjon med ipilimumab er indisert til behandling av avansert (inoperabel eller metastatisk) melanom hos voksne. Indikasjonen spesifiserer ikke behandlingen til en bestemt linje, men studien som ligger til grunn for MT er basert på pasienter som ikke tidligere hadde fått systemisk kreftbehandling for inoperabel eller metastatisk melanom.
- Kombinasjonsbehandling blir brukt i mye mindre grad enn monoterapi med PD-1-hemmer (nivolumab eller pembrolizumab), til tross for at kombinasjonen har noe høyere responsrate og totaloverlevelse. Hovedgrunnen til dette er høyere toksisitet med kombinasjonsbehandlingen.
- I lys av publiserte studieresultat, anbefalingene fra National Comprehensive Cancer network (NCCN) og bivirkningsbildet, mener Legemiddelverket at det er relevant å vurdere bruk av kombinasjonsbehandling i 2.linje (heller enn i 1.linje).
- Bruk i 1. linje ble innført av Beslutningsforum i 2017. I den godkjente indikasjonen for nivolumab i kombinasjon med ipilimumab er det ikke tydelig avgrenset til behandlingslinje ved avansert melanom.
- Gitt at det trolig er svært få pasienter som er aktuelle for ipilimumab i andrelinje, og dermed PD-1-hemmer, er det ikke trolig at utgiftene blir veldig store.
- Det er ikke tilstrekkelig datagrunnlag tilgjengelig til å understøtte en kostnad-per-QALY-analyse (CUA) av kombinasjonsbehandling (nivolumab eller pembrolizumab i kombinasjon med ipilimumab) i andrelinje.
- Basert på informasjon fra forslagsstiller bør det vurderes om et ev. oppdraget bør være: «Nivolumab eller pembrolizumab i kombinasjon med ipilimumab som andrelinjes immunterapi for pasienter med avansert melanom.»

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

Innspill fra pasientforening (hele innspillet vedlagt):

- Innspill fra: Melanomforeningen
- I juni 2017 ble kombinasjonsbehandlingen med nivolumab og ipilimumab godkjent som behandling i 1. linje av pasienter med avansert inoperabel føflekkreft i Norge. Imidlertid foreligger tungtveiende argument for bruk også i senere behandlingslinjer.
- Ved tilbakefall har denne pasientgruppen veldig få medikamentelle alternativer.
- Kombinasjonen har dokumentert effekt ved hjernemetastaser.
- I andre land i Europa inkludert Sverige og Danmark er denne kombinasjonen tilgjengelig for pasienter over 1. linje.

NYE METODER

- Gjeldene regel bidrar til økt classeskilte blant pasienter i det offentlige helsevesenet. Pasienter med god økonomi kan kjøpe behandlingen privat.
- Melanomforeningen erfarer at nåværende regel om «èn gang og kun først» ofte ikke er kjent for pasienter som er nydiagnostiserte med stadium IV, og i noen tilfeller heller ikke av behandlende lege selv.
- Er det rimelig å bli nektet kombibehandling senere fordi den ble valgt bort i 1. linje?
- Det finnes ikke klare medisinske rasjonale for å begrense kombinasjonsbehandlingen til 1. linje. Gjeldene begrensing i bruk er dermed økonomisk fundert noe som norsk helsevesen ikke bør være bekjent av.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg (hele innspill vedlagt):

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø:

-Det er et klinsikt behov for metoden, og den bør prioriteres for metodevurdering: I aktuell pasientgruppe er metoden best tilgjengelig behandling. Spesielt viktig for pasienter med hjernemetastaser.

-Mener at det foreligger tilstrekkelig med publisert kunnskap til å gjennomføre en metodevurdering: Både retrospektiv og prospektiv data støtter bruk i 2. linje. Resultater på disse studier er nokså like.

- Behandlingsalternativ: Ipilimumab monoterapi er tilgjengelig alternativ som er ikke god. I fremtiden kan pembrolizumab + Lenvatinib bli et alternativ.

Samlet vurdering/prioritering: Metodevurdering anbefales.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Kan påvirke Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne melanomer. Ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 01.05.2017. Overført fra Folketrygden.

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	Oddbjørn Straume
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Norsk melanomgruppe
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	Oddbjorn.straume@helse-bergen.no
Dato for innsending av forslag	31.08.21

Opplysninger om metoden som foreslås

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

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

Ipilimumab i kombinasjon med nivolumab som andre linjes immunterapi for pasienter med avansert melanom

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Den foreslåtte metoden er behandling med ipilimumab (IPI) i kombinasjon med nivolumab (NIVO) for pasienter med avansert (inoperabelt stadium III eller stadium IV) malignt melanom som har progrediert på PD-1 hemmer behandling.

Ipilimumab og nivolumab er monoklonale antistoffer som hemmer negative regulatoriske kontrollpunkter i immunsystemet (CTLA4 respektive PD-1) og opphever hemmende signaler som forhindrer en effektiv antitumoral immunitet. Dermed oppnås et mer effektivt T-celle mediert drap av kreftceller.

Nivolumab og ipilimumab er indisert for behandling av avansert melanom hver for seg, mens kombinasjonsbehandling med ipilimumab og nivolumab i dag kun har godkjennelse fra beslutningsforum for bruk i første linje.

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

I dag er PD-1 hemmer (nivolumab eller pembrolizumab) førstelinjes behandling for de fleste pasienter med avansert melanom, og kan gi langvarig sykdomskontroll hos ca 30 % av pasientene og er generelt godt tolerert (23% grad 3-4 bivirkninger). Kombinasjonsbehandling med ipilimumab og nivolumab (IPI/NIVO) gir en numerisk høyere responsrate og totaloverlevelse (5 års overlevelse 52% mot 44%), men gir alvorlige (grad 3-4) bivirkninger hos hele 59% av pasientene og anbefales dermed kun for nøyere selekterte pasienter.

For pasienter som har progrediert på en PD-1 hemmer (samt BRAF/MEK-hemmer for BRAF-muterte), er evidensgrunnlaget for videre behandling begrenset. Andrelinjes behandling med ipilimumab i monoterapi kan gi effekt hos ca 10-15% av pasientene og er beskrevet i Nasjonalt handlingsprogram som et mulig behandlingsalternativ.

En nylig publisert prospektiv, enarmet fase II studie (NCT02743819) fant en betydelig høyere responsrate (29%) om ipilimumab gis i kombinasjon med PD-1 hemmeren pembrolizumab sammenliknet med historiske data med ipilimumab i monoterapi. I tillegg viser en multisenter, retrospektiv kohortestudie, vesentlig høyere responsrate (31% mot 13%) og totaloverlevelse (HR for død 0.5, median overlevelse 20,4 mot 8,8 måneder) når ipilimumab ble gitt i kombinasjon med nivolumab sammenliknet med ipilimumab alene.

Kombinasjonsbehandling med ipilimumab og nivolumab er nå beskrevet som standard andre linjes immunterapi i internasjonale anbefalinger (NCCN) og det er dermed lite trolig at større noen større sammenliknende studie mot ipilimumab alene kommer til å bli utført.

Opp mot 30-50% av pasienter med avansert melanom utvikler hjernemetastaser, hvilket historisk er forbundet med en svært dårlig prognose. To prospektive fase II studier har vist betydelig intrakraniell effekt av kombinasjonsimmunterapi med ipilimumab og nivolumab (NCT02374242, NCT02320058) med en responsrate på over 50% hos selekterte pasienter. For majoriteten av disse var effekten langvarig (median progresjons fri overlevelse ikke oppnådd). Den ene studien viste også effekt hos BRAF-muterte pasienter som tidligere hadde fått systemisk behandling med BRAF/MEK-hemmere.

Basert på tilgjengelige kliniske data bør bruken av kombinasjonsbehandling med ipilimumab og nivolumab ikke lengre begrenses til første linje.

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.*

Population	Pasienter med avansert melanom som har progrediert på en PD-1 hemmer i monoterapi
Intervention	Andrelinjes immunterapi med ipilimumab + nivolumab
Comparator	Andrelinjes immunterapi med ipilimumab i monoterapi
Outcome	Objektiv respons rate, progresjonsfri overlevelse, totaloverlevelse

4. 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?)

Den foreslåtte metoden vil erstatte dagens tilbud der ipilimumab gis i monoterapi som annen linjes immunterapi for utvalgte pasienter. Samtidig vil metoden føre til noe minsket bruk av ipi-nivo i første linje.

Metoden forventes å gi effekt (objektiv respons) og forlenget levetid hos omlag en tredjedel av de behandlede pasientene. Metoden anses ikke kurativ, selv om endel pasienter trolig kan oppnå langtidsoverlevelse.

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

Eventuelle kommentarer til bruken av metoden:

Behandlingen er i bruk i første linje i Norge, samt tilbys i senere linjer av private aktører. I mange europeiske land (f.eks. Sverige og Danmark), samt i USA, er bruken av IPI/NIVO ikke begrenset til første linje. Amerikanske retningslinjer (NCCN) omtaler metoden som standard andre linjes immunterapi.

6. 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) ☐

7. Finansieringsansvar Ja Nei

Har spesialisthelsetjenesten et finansieringsansvar for metoden i dag? ☒ ☐

Vil spesialisthelsetjenesten kunne få finansieringsansvar for metoden? ☒ ☐

Eventuelle kommentarer:

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

☒ ☐

Angi eventuelt hvilke og kommenter eventuelt behov for endringer:

Nasjonalt handlingsprogram for melanom omtaler behandlingen som anbefalt behandling til avansert melanom i første linje.

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

☐ ☒

Angi eventuelt type strålekilde, utstyr og stråleeksponering:

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

Fagområde onkologi.

Pasienter med avansert melanom som har progrediert på en PD-1 hemmer monoterapi eller BRAF/ MEK hemmere.

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

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

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Svært alvorlig (dødelig)

Forventet effekt

Basert på publiserte kliniske data vil opp mot 30% av pasientene kunne ha god effekt (objektiv respons) av annen linjes immunterapi med IPI/NIVO. Med behandlingen er anslått median overlevelse rundt to år, og en del av pasientene vil trolig oppnå langtidsoverlevelse.

Med dagens behandling (IPI) oppnår kun ca 10-15% effekt (objektiv respons) og median overlevelse er trolig under ett år.

Sikkerhet og bivirkninger

Immunterapi med kan gi inflammatoriske eller autoimmune bivirkninger, som i prinsipp kan ramme alle organsystemer og bli alvorlige. Med korrekt håndtering vil de fleste gå over.

Sikkerheten av behandling med IPI/NIVO er studert i en stor fase III studie i første linje (NCT01844505). Risikoen for alvorlige bivirkninger (grad 3-4) var da 59%, hvilket er høyere enn for behandling med nivolumab eller ipilimumab i monoterapi (23% respektive 28%). De vanligste bivirkningene for kombinasjonsbehandling var diaré, fatigue, kløe, utslett, kvalme, feber, nedsatt appetitt, ALAT/ASAT økning og hypothyreoidisme.

Frekvensen av alvorlige bivirkninger i senere linjer ser i en retrospektiv studie ut til å være noe lavere enn i første linje (trolig fordi pasienter med alvorlige bivirkninger av første linjes behandling ikke er aktuelle for behandlingen), og sammenliknbar med bivirkningsraten sett ved behandling med ipilimumab alene.

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

50

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Kombinasjonsbehandling vil medføre noe økt kostnad sammenlignet med dagens bruk av ipilimumab alene. Mange pasienter vil kunne oppnå god respons og langtidsoverlevelse med PD-1 hemmer i monoterapi. Med dagens ordning er IPI/ NIVO kombinasjonen låst til første linje. Dette medfører at en unødvendig stor andel får IPI/NIVO i første linje og denne kombinasjonen er forbundet med flere og mer alvorlige bivirkninger og komplikasjoner. Vi ønsker således at IPI/ NIVO kombinasjonen godkjennes i 1ste og 2dre linje. Den totale bruken, og dermed kostnadene, vil trolig ikke endre seg nevneverdig med denne justeringen.

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

- 1- [Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne melanomer](#)
- 2- Metodevurdering: «Ipilimumab (Yervoy) / Nivolumab (Opdivo) - Indikasjon I» (ID2015_053)
- 3- Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2019;381(16):1535-1546
- 4- Pires da Silva I, Ahmed T, Reijers ILM, et al. Ipilimumab alone or ipilimumab plus anti-PD-1 therapy in patients with metastatic melanoma resistant to anti-PD-(L)1 monotherapy: a multicentre, retrospective, cohort study. *Lancet Oncol*
- 5- Olson DJ, Eroglu Z, Brockstein B, et al. Pembrolizumab Plus Ipilimumab Following Anti-PD-1/L1 Failure in Melanoma [published online ahead of print, 2021 May 4]. *J Clin Oncol*. 2021;JCO2100079. doi:10.1200/JCO.21.00079
- 6- Tawbi HA, Forsyth PA, Algazi A, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab in Melanoma Metastatic to the Brain. *N Engl J Med*. 2018;379(8):722-730
- 7- Long GV, Atkinson V, Lo S, et al. Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicentre randomised phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2018;19(5):672-681.
- 8- [NCCN Clinical Practice Guidelines In Oncology – Melanoma: Cutaneous. Version 2.2021](#)

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

Bristol-Myers Squibb

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

lipilimumab og nivolumab har markedsføringstillatelse i Norge

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

17. Interesser og eventuelle interessekonflikter

Beskriv forslagstillers relasjoner eller aktiviteter som kan påvirke, påvirkes av eller oppfattes av andre å ha betydning for den videre håndteringen av metoden som foreslås metodevurdert. (Eksempler: Forslagsstiller har økonomiske interesser i saken. Forslagsstiller har eller har hatt oppdrag i forbindelse med, eller andre bindinger knyttet til metoden eller aktører som har interesser i metoden.)

Norsk Melanomgruppe har ingen økonomiske interesser i saken.



Bestilling nr: ID2021_113

Tittel på bestillingen:

Ipilimumab i kombinasjon med nivolumab som andre linjes immunterapi for pasientar med avansert melanom

Medisinsk effekt og nyhetsverdi:

Kombinasjonsbehandlninga med PD-1-hemmaren nivolumab og CTLA4-hemmaren ipilimumab er godkjent for bruk i ei rekke avanserte kreftformer. Ipilimumab / nivolumab er indisert til behandling av avansert (inoperabel eller metastatisk) melanom hos vaksne, og vart innført til førstelinjebehandling av pasientar med avansert inoperabel føflekkreft (malignt melanom) i 2017 (ID2015_053). Denne kombinasjonsbehandlninga blir brukt i mykje mindre grad enn monoterapi med PD-1-hemmar (nivolumab eller pembrolizumab), til trass for at kombinasjonen har noko høgare responsrate og totaloverleving [REF]. Hovudgrunnen til dette er høgare toksisitet med kombinasjonsbehandlninga [REF].

Effekten av nivolumab / ipilimumab i avansert melanom er først og fremst undersøkt i førstelinje [REF] og i adjuvant setting [REF], men det finnst nokre registerstudiar og fase II-studiar med resultat for PD-1-hemmar i kombinasjon med ipilimumab etter progresjon på PD-1-hemmar. I desse studiane var objektiv responsrate ca 30 %, mot 0 % for ipilimumab aleine [REF] [REF].

Legemiddelkostnader (inkl. mva)

Finansieringsordning:

RHF

Regulatorisk status for markedsføringstillatelse (MT):

Ja (?)

Godkjent indikasjon: Nivolumab som monoterapi eller i kombinasjon med ipilimumab er indisert til behandling av avansert (inoperabel eller metastatisk) melanom hos voksne.

Indikasjonen spesifiserer ikke behandlingen til en bestemt linje, men studien som ligger til grunn for MT er basert på pasienter som ikke tidligere hadde fått systemisk kreftbehandling for inoperabel eller metastatisk melanom.

Leveringstid:

Legemiddelverkets vurdering av bestillingens relevans/egnethet :

I dei internasjonale tilrådingane frå NCCN (national comprehensive cancer network) [REF] er kombinasjonsbehandlninga med pembrolizumab og ipilimumab tilrådd som føretrekt behandling for pasientar som har progrediert på PD-1-hemmar. Det er vist i den opne, einarma fase II-studien som grunnlag for denne tilrådinga. Legemiddelverket vurderer at denne studien ikkje er eigna til å informere ein helseøkonomisk analyse i ei hurtig metodevurdering; heller ikkje dei få register-/observasjonsstudiane er eigna. Vi meiner likevel bestillinga kan være relevant for norsk klinisk praksis, sjølv om dei norske behandlingsretningslinjene i dag avgrensar bruken til førstelinje og at ipilimumab



monoterapi kan forsøkast i andrelinje dersom responsen til PD-1-hemmar i førstelinje var god. Tillegg av ipilimumab som adjuvant behandling er ikkje aktuelt [REF].

Vi har i samband med andre metodevurderingar fått innspel frå fleire onkologiske fagmiljø om at kombinasjonsbehandlinga med nivolumab og ipilimumab er meir toksisk enn ein ofte ønsker å akseptere for mange av pasientane. RWD viser dessutan at pasientar som får kombinasjonsbehandlinga ender opp med kortare behandling/mindre terapi. I lys av publiserte studieresultat, tilrådingar frå NCCN og toksisitetetsbiletet, meiner Legemiddelverket at det er relevant å vurdere bruk av kombinasjonsbehandlinga i andrelinje (heller enn i førstelinje).

Bruk i 1. linje ble innført i 2017 [Ipilimumab \(Yervoy\) / Nivolumab \(Opdivo\) - Indikasjon I \(nyemetoder.no\)](#). I den godkjente indikasjonen for nivolumab i kombinasjon med ipilimumab er det ikke tydelig avgrenset til behandlingslinje ved avansert melanom.

Gitt at det truleg er svært få pasientar som er aktuelle for ipilimumab i andrelinje, og dermed PD-1-hemmer, er det ikkje truleg at desse kostnadane blir svært store.

Det er ikkje tilstrekkelig datagrunnlag tilgjengeleg til å informere ein kostnad-per-QALY-analyse (CUA) analyse av kombinasjonsbehandling (nivolumab eller pembrolizumab i kombinasjon med ipilimumab) i andrelinje.

Basert på informasjon fra forslagsstiller bør det vurderes om bestillingen skal endres til: Nivolumab eller pembrolizumab i kombinasjon med ipilimumab som andre linjes immunterapi for pasienter med avansert melanom.

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*:	ID2021_113
Metodens tittel:	Ipilimumab (Yervoy) / Nivolumab (Opdivo) – Indikasjon VIII

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

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Navn	Magnus Dale
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Melanomforeningen
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	post@melanom.no / 957 08 707

3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)
I juni 2017 ble kombinasjonsbehandlingen med immunterapiene nivolumab (Opdivo) og ipilimumab (Yervoy) godkjent som behandling i 1. linje av pasienter med avansert inoperabel føflekkreft i Norge. Imidlertid foreligger tungtveiende argument for bruk også i senere behandlingslinjer (redegjøres for i punkt 10).

--

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: I bruk for melanom i 1 linje fra juni 2017.
 Hvor er eventuelt metoden i bruk: Kombinasjonen er tilgjengelig i Norge for behandling av avansert melanom i 1. linje, nyrecellecarcinom. Den er også regulatorisk godkjent for behandling av ikke-småcellet lungekreft, mesoteliom og kolorektalkreft.

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

Beskriv kortfattet: Behandling av melanompasienter i stadium IV III utover 1. linje.

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

Beskriv kortfattet: Meget begrensede alternativer: ipilimumab (Yervoy) i monoterapi evt BRAF/MEK hemmere om pasienten har BRAF mutasjon

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

Hva kan oppfattes som en fordel for pasienter og brukere med denne metoden sammenlignet med aktuelle alternativer? Hvilke endepunkter/resultater av behandlingen er det aktuelt å måle? Beskriv kortfattet: Ved tilbakefall har denne pasientgruppen veldig få medikamentelle alternativer. Kombinasjonen har dokumentert effekt ved hjernemetastaser. I andre land i Europa inkludert Sverige og Danmark er denne kombinasjonen tilgjengelig for pasienter utover 1. linje. Se videre argumentasjon i vedlagt brev.

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)

Yervoy: Dato for første markedsføringstillatelse: 13. juli 2011

Opdivo: Dato for første markedsføringstillatelse: 19. juni 2015

Den godkjente indikasjonsteksten presiserer ikke behandlingslinje: «Behandling av avansert (inoperabel eller metastatisk) melanom i kombinasjon med nivolumab hos voksne.»

10. Andre kommentarer

Se vedlagt brevskrevet av Styreleder i melanomforeningen; Kari Anne Fevang 28. april 2021



Melanomforeningen

Tønsberg, 28. april 2021

Nye metoder

Anmodning om at kombinasjonsbehandling med nivolumab (Opdivo) og ipilimumab (Yervoy) godkjennes for melanompasienter i stadium IV utover 1. linje.

I juni 2017 ble kombinasjonsbehandlingen med immunterapiene nivolumab (Opdivo) og ipilimumab (Yervoy) godkjent som behandling i 1. linje av pasienter med avansert inoperabel føflekkreft i Norge. Imidlertid foreligger tungtveiende argument for bruk også i senere behandlingslinjer noe vi ønsker å gjøre rede for i dette brevet.

Først og fremst legger gjeldende forbud mot bruk utover førstelinje direkte føringer på klinisk oppfølging av alvorlig syke melanompasienter. Med andre ord innskrenker forbudet behandlers handlingsrom og bryter med fundamentale prinsipp om fri og tilpasset oppfølging av den enkelte pasient.

Melanomforeningen erfarer videre at nåværende regel om «én gang og kun først» ofte ikke er kjent for nydiagnostiserte i stadium IV, og i noen tilfeller heller ikke av behandlende lege selv. Dermed kan tilgang til den mest lovende immunterapibehandlingen for pasienter i stadium IV forspilles ved at annen type systemisk behandling feiltakelig velges først.

Men også den omfattende bivirkningsprofilen kan medføre at behandlende lege velger bort kombinasjonsbehandlingen som 1. linje for enkelte pasienter. Mange sykehus er ikke komfortable med å håndtere de alvorlige bivirkningene som kan oppstå. Det er likevel slik at om lag halvparten av pasienter med inoperabel melanom dør av sykdommen sin. Er det rimelig å bli nektet kombibehandlingen senere fordi den ble valgt bort i 1. linje?

Nåværende forbud mot bruk utover 1. linje umuliggjør såkalt «rechallenge». Slik andregangsbehandling med ipilimumab/nivolumab kan utgjøre et svært viktig behandlingsalternativ for pasienter i stadium IV som progredierer etter initiell men ofte langvarig respons på immunterapi.

Det ser også ut til at kombinasjonsbehandlingen ipilimumab/nivolumab gir betydelige bedret effekt på hjernemetastaser enn PD1-behandling alene. Dette viste en studie som ble lagt fram på kreftkonferansen ESMO i september 2019.

Melanomforeningen
Organisasjonsnr.:
915 431 984

Kontonr.: 3208.24.12939
Vipps.: 82380

Telefon: 977 35 355
E-post: post@melanom.no
Web: www.melanom.no

Tilsluttet



KREFTFORENINGEN



Melanomforeningen

Det er også viktig å merke seg at tilsvarende bruksbegrensning for PD1 i monoterapi ikke eksisterer. Siden ipilimumab er tilgjengelig for kjøp i det private, kan pasienter med god økonomi sikre seg kombinasjonsbehandlingen ved å oppsøke den privat. Gjeldende regel bidrar dermed til økt klasseskille blant pasienter i det offentlige helsevesenet.

Til slutt konstaterer vi at det ikke finnes klare medisinske rasjonale for å begrense kombinasjonsbehandlingen med ipilimumab/nivolumab til 1. linje. Gjeldende begrensning i bruk er dermed økonomisk fundert noe norsk helsevesen ikke bør være bekjent av.

Melanomforeningen anmoder med dette at kombinasjonsbehandlingen med ipilimumab/nivolumab godkjennes for bruk i alle behandlingslinjer for melanompasienter i stadium IV.

Med vennlig hilsen

Kari Anne Fevang
styreleder
Melanomforeningen

Mobil: 908 86 009

E-post: kari.anne@melanom.no

Melanomforeningen
Organisasjonsnr.:
915 431 984

Kontonr.: 3208.24.12939
Vipps.: 82380

Telefon: 977 35 355
E-post: post@melanom.no
Web: www.melanom.no

Tilsluttet



KREFTFORENINGEN

11. Interesser og eventuelle interessekonflikter

Beskriv dine relasjoner eller aktiviteter som kan påvirke, påvirkes av eller oppfattes av andre

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

Beskriv kortfattet: Undertegnede ytrer seg i rolle som styremedlem i Melanomforeningen, og har ingen økonomiske interesser i saken, oppdrag eller andre bindinger.

Innspill til Nye metoder

Nye metoder samler innspill fra fagmiljøer i RHF-ene for å hjelpe Bestillerforum RHF med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på. Innspillene blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum RHF som også blir publisert på nyemetoder.no.

Det er behov for korte og konsise innspill fra fagpersoner med vekt på følgende spørsmål:

Metode ID221_113: Ipilimumab (Yervoy) / Nivolumab (Opdivo) som andrelinjes immunterapibehandling av avansert melanom	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Metoden er velkjent. Metoden brukt både i forskning og i klinikk
Er det klinisk behov for metoden?	Det er klinisk behov for metoden
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Ingen erfaring som 2. linje men lang erfaring med samme metode i første linje
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Absolutt. I aktuell pas. gruppe er metoden best tilgjengelig behandling. Spesielt viktig for pas. med hjernemet.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Ja. Både retrospektiv og prospektiv data støtter bruk i 2. linje. Resultater på disse studier er noskå like
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Ipilimumab monoterapi er tilgjengelig alternativ som er ikke god. I fremtiden Pembrolizumab+Lenvatinib (Keytruda+Lenvima) kan bli et alternativ.
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Israr Hussain	Overlege	Avd. for blod og kreftsykdommer Stavanger universitetssjukehus Helse Stavanger HF

Samlet vurdering/prioritering (fylles ut av RHF-koordinator):

Metodevurdering anbefales.

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_113

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

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

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne melanomer

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn: Ingunn Løvstad Sørensen
E-post: Ingunn.Lovstad.Sorensen@helsedir.no
Tlf.: 97 96 93 09

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.5.2017 NEI ☐

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

Overført fra folketrygden

Saksnummer 206-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_123 Temperaturregulert laminær luftstrøm til behandling av allergisk sykdom (eksempel på produkt Airsonett Air 4 (forslag)

Kort om metoden fra forslaget:

- Forslagsstillere er firmaet Airsonett AB, produsent av Airsonett Air 4.
- Forslaget gjelder metoden Temperaturregulert Laminær Luftstrøm (TLA) og produktet Airsonett Air 4.
- Metoden innebærer nattlig hjemmebehandling og dreier seg om at luften fra soverommet suges inn i et apparat med HEPA-filter som oppgis å fjerne 99,5% av alle partikler over 0,5 mikrometer. Luften kjøles noe ned og spres over pasientens pustesone i en «luftdusj».
- teknologien bak «ren-roms prinsippet» (ref. operasjonssaler).
- TLA er indisert som tilleggsbehandling ved GINA steg 4-5 alvorlighetsgrad ved astma, og kan være et alternativ før man vurderer biologisk behandling.
- Signifikant kostnadsbesparelse ved at en pasient kan behandles med TLA i stedet for å tilbys behandling med biologiske legemidler.
- TLA kan være aktuelt for pasienter som allerede benytter biologisk behandling hvis man ikke har oppnådd tilstrekkelig sykdomskontroll.
- TLA-behandling koster om lag 30.000 kroner pr år, ved leie av maskin.
- Det finnes ikke sammenliknbare metoder ifølge forslagsstiller. Eventuell sammenlikning må gjøres mot biologisk behandling med omalizumab (Xolair) og dupilumab (Dupixent), men det er da helt andre behandlingsprinsipper og metoder.
- Oppgir at kliniske studier viser effekt både på eksaserbasjoner, livskvalitet, symptomskåre på astma og eksem.
- I UK er metoden vurdert av NICE, National Institute for Health and Care Excellence).
- I Sverige er metoden anbefalt til bruk av Socialstyrelsen, Lakemedelsverket. Svensk barnelegeforening anbefaler metoden i sine retningslinjer for behandling av astma.
- Metoden er i dag til utprøving hos pasienter fra flere klinikker i Norge.
- Ca 10% av befolkningen har astma. Ca 10-20% av denne gruppen har alvorlig astma og om lag halvparten har sannsynligvis en allergisk drevet sykdom. For barnepopulasjonen med astma har opptil 80% en allergisk komponent i sykdomsbildet.
- Metoden forskrives som et medisinsk hjelpemiddel og behandlingen skjer hjemme hos pasienten.
- Finansieringsansvaret må avklares da dette er en metode som skal initieres av spesialisthelsetjenesten, men behandlingen skal skje hjemme hos pasienten.

Egnehetsvurdering fra Folkehelseinstituttet

- Airsonett Air4 er en temperaturregulert luftrenser tiltenkt brukt hjemme om natten for å avlaste luftveiene hos personer med alvorlig og ukontrollert allergisk sykdom, som f.eks. allergisk astma og atopisk dermatitt.
- Metoden er CE-merket i risikoklasse 1, FDA-godkjent i klasse II

NYE METODER

- Metoden skal ikke erstatte farmakologisk behandling, men fungere som et behandlingstillegg. Det virker hovedsakelig å foreligge dokumentasjon om bruk ved allergisk astma.
- Metoden er tiltenkt brukt nattlig hjemme hos barn og voksne med allergisk sykdom, som f.eks. allergisk astma, og atopisk dermatitt, særlig personer med svært alvorlig og ukontrollert sykdom. I henhold til forslagsstillers anslag vil dette kunne gjelde i overkant av 25 000 personer.
- Hensikten med metoden er å avlaste luftveiene under søvn, for å forebygge sykdomsforverring som astmaanfall og eksemutbrudd, og bedre livskvalitet.
- Metoden er ikke en erstatning for farmakologisk behandling, men et behandlingstillegg ved alvorlig og ukontrollert allergisk sykdom.
- Viser til dokumentasjonsgrunnlag som bl.a. omfatter en retningslinje fra Sverige på astma, flere systematiske oversikter, metodevurderinger og en minimetodevurdering. I forslaget og på forslagsstillers nettside oppgis det lister med totalt 11 relevante publikasjoner. Det er i tillegg identifisert to pågående kliniske studier
- Det virker som om Airsonett er eneste tilbyder av teknologien («single technology»)
- Bestillingsanbefaling: Det må først avklares om metoden er relevant for Nye Metoder. Dersom metoden skal finansieres av Spesialisthelsetjenesten og behandles i Nye Metoder systemet, virker det mest hensiktsmessig å gjennomføre en hurtig metodevurdering basert på en dokumentasjonspakke fra produsent.

Innspill fra kliniker 1

- Innspill fra kliniker ved OUS.
- Viser til at metoden er tatt opp i Metoderådet på OUS, men at den ble stoppet.
- Metoden synes å være aktuell, spesielt ved allergisk astma og eksem hos barn. Det alternativet som er tilgjengelig nå (Omalizumab) er svært dyrt, krever regelmessig sprøytebehandling og krever reise til legekontor/sykehus.
- Metoden er skånsom, billigere og godt dokumentert. Er ikke aktuell for majoriteten av pasientene, men vil kunne ha uvurderlig betydning for behandling og livskvalitet for de det gjelder.
- Forslag til PICO der populasjon avgrenses til Barn og voksne med ukontrollert allergisk astma eller atopisk dermatitt med helårsallergi. Komparator: Anti IgE (Xolair) (dyrt og injeksjoner). Utfall: Astma- og eksemkontroll målt med skåringsskjema.

Innspill fra kliniker 2

- Innspill fra kliniker fra Sverige med tilknytning til NTNU.
- Sanering av allergener inngår i dagens behandlingsanbefalinger (GINA, Global initiative for Asthma)
- TLA ble innført som anbefalt behandlingsalternativ i Sverige (Läkemedelsverkets behandlingsrekommendation 2015).
- For pasienter med alvorlig allergisk astma er Xolair et alternativ, men mange pasienter har så høye IgE-nivåer at det ikke kan anvendes.

NYE METODER

- God erfaring med TLA-behandling på pasienter med dokumentert følsomhet for biologisk stress, i.e. allergendrevet TH2 høy astma, også effekt på extrathorakale manifestasjoner.
- Metoden prøves ut på noen spesialistklinikker i Norge siden sommeren 2021
- Sverige innførte en evalueringsperiode på tre måneder. Pasienter som ikke responderte på behandling innen tre måneder kunne avbryte, utstyret ble tatt tilbake og foretaket sto for alle kostnader. Evaluering av respons skjer både subjektivt (Questionairs, ACT) og objektivt (Lungfunksjon, inflammetri, FeNO). Som ved oppstart av all behandling, ffa biologisk behandling, er det viktig at man gjør grunnleggende karakterisering (Fenotyping) av pasientene innen oppstart og at man dokumenterer effekt på så mange plan som mulig.

Innspill fra kliniker 3

- Innspill fra kliniker i spesialistpraksis i indremedisin, lungesykdommer og hjertesykdommer.
- TLA-behandling er rettet inn mot årsaken når det gjelder allergidrevet sykdom, ulikt andre behandlingsformer.
- Behandlingen er rettet mot pasienter med alvorlig allergisk astma, gjerne med komorbiditet av atopisk dermatitt og/eller rhinitt.
- Metoden bør vurderes før biologisk behandling med eksempelvis Xolair.
- Metoden bør vurderes for pasienter som befinner seg på GINA steg 4-5 i astmabehandlingen.
- Ved evaluering av effekt bør det fokuseres på eksaserbasjoner, livskvalitet, søvnkvalitet, symptom-belastning.

Innspill fra Norges astma- og allergiforbund

- Pasienter med allergisk astma har ofte nattlige symptomer, og det er kjent at partikler og allergener kan gi økt betennelsesreaksjon eller allergi-/ astmaanfall.
- Behandlingen skjer hjemme hos pasienten og er et behandlingsalternativ uten medisinske bivirkninger. Dette vil være til fordel for pasientene, i tillegg til enkel administrasjon. Det pekes også på at metoden vil være rimeligere enn behandling med biologiske legemidler.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg (hele innspill vedlagt):

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Kommentar fra OUS, sekretariatet for metodevurdering: Råd for metodevurdering ved OUS behandlet saken «Luft -/partikkel-renser ved ukontrollert allergisk astma» i sitt møte 02.06.2021. Denne saken omhandlet det samme apparatet som aktuelle forslag med ID2021_123.

Rådet fant denne innmeldte, potensielle metoden egnet for en minimetodevurdering. Man så for seg at apparatet skulle kunne lånes ut fra avdeling for behandlingshjelpemidler og brukes hjemme hos pasientene. Dette arbeidet kom imidlertid ikke i gang fordi metoden ikke fikk støtte hos aktuelle

NYE METODER

ledere. Av den grunn foreligger det ingen minimetodevurdering fra OUS og saken kom heller aldri opp til endelig vurdering i Råd for Metodevurdering ved OUS.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Påvirker p.t ingen Nasjonale faglige retningslinjer/krefthandlingsprogrammer.

Finanseringsdivisjonen: Helsedirektoratet har ikke fått ansvar/fullmakt for plassering av finansieringsansvar for behandling med medisinsk utstyr. Men ser her at forslagsstiller mener at metoden er et alternativ til behandling med legemidler som er plassert hos RHF-ene og dette kan jo tyde på at denne metoden bør plasseres der. Behandlingshjelpemidler RHF håndterer annet medisinsk utstyr som brukes hjemme hos pasientene og finansieres av RHF-ene.

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	Sigurd Binnie
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Airsonett AB
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	sigurd.binnie@airsonett.eu / 95876153
Dato for innsending av forslag	29.10.2021, revidert forslag

Opplysninger om metoden som foreslås

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

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

Airsonett Air 4, Temperaturregulert Laminær Luftstrøm, (Airflow), (TLA) behandling av allergisk sykdom som astma og atopisk dermatitt (AD), hos voksne og barn.

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Airsonett Air 4 gir en TLA-behandling hvor pasienten har nattlig hjemmebehandling med maskinen. Metoden er Temperaturregulert Laminært Luftstrøm. Luften fra soverommet suges inn i et HEPA-filter som fjerner 99,5% av alle partikler over 0,5 mikrometer. Luften kjøles noe ned og spres over pasientens pusteson i en «luftdusj». Ved at pasienten sover i denne pusteson kan de hvile og hente seg inn gjennom natten i en helt allergen- og partikkelfri sone. Det medfører sterkt redusert biologisk stress gjennom natten – en periode av døgnnet hvor immunforsvaret «ligger nede», serum-kortisol nivåene er lave og vi er som mest sårbare. Metoden er evidens-basert.

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

Første steget i behandling av allergiske sykdommer er å unngå allergi-eksponering. Per i dag finnes ikke evidens-baserte metoder hvor formålet er å ta bort allergen-eksponering, for eksempel helårs-allergi. Metoden innebærer en ny interaksjonsfri, fri for medisinske bivirkninger, ikke-invasiv tilleggsbehandling av sykdommer hvor alternativet i dag kun er kostbare invasive behandlinger med biologiske legemidler. Årsbehandling med biologiske behandling med eksempelvis Xolair (omalizumab) koster ca 164.000 ved en gjennomsnittsdose på 300 mg, ren legemiddelkostnad. Behandling med legemiddelet Dupixent (dupilumab), koster ca 114.000 kroner per år når man ser på ren legemiddelkostnad, (gjeldende anbudspris). Annen behandling med eksempelvis orale steroider (OCS) er forbundet med lav kostnad, men med alvorlige bivirkninger. TLA-behandling koster om lag 30.000 kroner pr år, ved leie av maskin. TLA behandling har kliniske studier som viser god effekt både på eksaserbasjoner, livskvalitet, symptomskåre på astma og eksem samt analyser innen helseøkonomi/kostnadseffektivitet. Metoden reduserer signifikant nivå av inflammasjon i luftveiene målt ved ekshalert fraksjonert NO. TLA-behandlingen skjer hjemme hos pasienten som ikke behøver følges opp fra sykehus når det gjelder selve TLA-behandlingen. Metoden er utbredt i Sverige hvor den er benyttet i mange år også i UK hvor den har full offentlig finansiering. I UK er metoden gransket/reviewed av NICE, National Institute for Health and Care Excellence, og er funnet kostnadseffektiv av NHS Scotland, og er offentlig finansiert. I Sverige er metoden anbefalt til bruk av Socialstyrelsen, Lakemedelsverket. Svensk barnelegeforening anbefaler metoden i sine retningslinjer for behandling av astma. Det er stor interesse for metoden blant norske barne- og lungeleger, og metoden er i dag til utprøving hos pasienter fra flere klinikker i Norge. Metoden er under innføring også i andre europeiske land.

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

P. Population.

Astma er per definisjon en sykdom basert på en kronisk, men variabel inflammasjon og obstruksjon i luftveiene

Allergisk astma er den vanligste formen for astma. 90% av barn med astma har både astma og allergi, sammenliknet med 50% hos voksne astmatikere.

Allergisk astma er drevet av allergener som for eksempel hus-støvmidd, kjæledyrallergener og pollen. Reduksjon av biologisk stress og allergendrevne faktorer er standard tiltak for pasienter med allergisk astma. Det finnes ingen kur mot astma, men når den er korrekt diagnostisert og en behandlingsplan er på plass, kan man leve godt med tilstanden og livskvaliteten vil bli bedre.

- Jo verre pasienten tilstanden er, jo mer behandling og omsorg trengs, og dette medfører kostnader til medisiner og behandlinger, sykehusinnleggelser, legevaktsbesøk og sykefravær fra skole og arbeid.
- Norge har 5,3 millioner innbyggere og ca 10% har astma, hvilket blir omlag 530.000 mennesker. 10% av disse er beregnet å ha alvorlig astma. 50% av disse regnes til å ha en allergisk drevet sykdom. Standard behandling for disse pasientene er - I tillegg til inhalasjonsbehandling - orale steroider (OCS), biologisk behandling og thermoplastikk.
- Prevalensen av atopisk dermatitt er estimert til å være omlag 15-20% blant barn og ca 1-10% blant voksne. På verdensbasis regnes komorbiditetene med astma, rhinitt og atopisk dermatitt som den atopiske marsjen.

I. Intervensjon.

TLA er beregnet for bruk ved lindring av symptomer på allergiinduserte sykdommer som allergisk astma og eksem. Airsonett Air4 reduserer eksponeringen av luftbårne partikler med 99,5 % i pustesonen, og holder den ren hele natten. Behandlingen er til hjemmebruk.

I løpet av natten genereres konsentrasjonen av innendørs luftbårne allergener i pustesonen hovedsakelig fra sengetøy, puter og laken. (f.eks. husstøvmidd og kjæledyrallergener) og er høyere enn konsentrasjonen av allergener i den ambivalente soveromsluften. Årsaken til forskjellen i konsentrasjon av allergener i pustesonen og rommet generelt er kroppskonveksjonen; luften varmet opp av kroppen i sengen skaper en luftstrøm som stiger på grunn av den lavere tettheten av den varme luften. Den varme luften transporterer allergenene i sengetøyet mot åpningen i dynen der den stiger og passerer ved pustesonen. Airsonett Air4 forskyver effektivt den allergenrike kroppskonveksjonen og reduserer nivået av inhalerte allergener og partikler dramatisk under søvn. På denne måten kan luftveiene hvile fra biologisk stress og fra ved allergeneksponering over natten. På behandlingstrinn 5 (GINA-guidelines) i astma er i dag som sagt ovenfor OCS med stor risiko for bivirkninger, flere biologiske behandlinger som er kostbare og thermoplastikk som også er kostbar og irreversibel. TLA-behandling er IKKE-invasiv, fri for farmakologiske bivirkninger og interaksjonsfri med annen behandling som er nødvendig for pasienten, samt at behandlingen er kostnadseffektiv.

C. Comparison.

Det finnes ikke i dag alternativer til TLA behandling som tilbyr sammenliknbar behandling. Eventuell sammenlikning må gjøres mot biologisk behandling med Xolair og Dupixent, men det er da helt andre behandlingsprinsipper og metoder. (For barn er det kun Xolair som har barneindikasjon). TLA-behandlingen er en ikke-invasiv behandling uten farmakologiske bivirkninger.

O. Outcome.

Muligheter for å behandle pasientene for å nå behandlingsmålene som er: Symptom-fri, Ingen begrensninger i hverdagslige aktiviteter, normal lungefunksjon, ingen forstyrrende bivirkninger. Ingen behov for symptomatisk behandling. (GINA Guidelines for astmabehandling, Sosialstyrelsen SE)

Pasienter med allergisk astma og eksem er spesielt sårbare i løpet av natten. Nivået av serum-kortisol er lavt om natten og derigjennom er kroppens eget forsvar mot inflammasjon svakere om natten. Kroppsvarmen forårsaker en vedvarende luftstrøm oppover, som konsentrerer allergener og andre irriterende partikler i pustesonen. TLA-teknologien sikrer en allergenfri pustesone. 99,5% ren og avkjølt luft faller ned ved hjelp av tyngdekraften og bryter den allergenrike luftstrømmen.

TLA-behandling er et kostnadseffektivt alternativ sammenliknet med biologiske behandlinger som er tilgjengelig i dag, som beskrevet tidligere.

*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. 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?)

TLA-behandling er har blitt utviklet fra teknologien bak «ren-roms prinsippet» (ref. operasjonssaler), og blitt utviklet til en evidens-basert hjemmebehandling. TLA er en state-of-the-art behandling hvor det ikke finnes sammenliknbare metoder. TLA er en tilleggsbehandling som skal brukes sammen med basisbehandling i form av eksempelvis inhalasjonsterapi, antihistamin etc. TLA skal legges til dagens behandling, da den er interaksjonsfri. TLA er indisert til behandling som tilleggsbehandling GINA steg 4-5 alvorlighetsgrad ved astma, og kan være et alternativ før man vurderer biologisk behandling.

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

Eventuelle kommentarer til bruken av metoden:

Metoden forskrives som et medisinsk hjelpemiddel. Metoden behøver ikke sykehusoppfølging knyttet til installasjon hos pasient, dette gjøres av pasient/pårørende med support av leverandør ved behov.

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

Legemiddel	☐
Medisinsk utstyr som er CE-merket*	☒

*Angi klassifisering og bruksområde:

CE Class 1 – CE Class 1 MDR 2017/745. EU claims: Kontrollerer astmasymptomer, forbedrer søvn, reduserer antall astma-anfall, øker livskvalitet. I tillegg til farmasøytisk behandling kan den også oppnå kontroll på atopisk dermatitt.

510k clear class 2 device (US)

Medisinsk utstyr som <u>ikke</u> er CE-merket	☐
---	--------------------------

Prosedyre	Nei ☐
Screening	Nei ☐
Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud	Ja ☐
Organisatorisk oppsett av helsetjenesten	Nei ☐
Annet (beskriv)	☐

7. Finansieringsansvar Ja Nei

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

Eventuelle kommentarer:

Det må avklares finansieringsansvar i og med at dette er en metode som skal initieres av spesialisthelsetjenesten, men behandlingen skal kun skje hjemme hos pasienten.

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

☐ ☒

Angi eventuelt hvilke og kommenter eventuelt behov for endringer:

Metoden er godkjent og anbefalt i Sverige av Socialstyrelsen, Lakemedelsverket, Den svenske Barnelegeforeningen, og i nasjonale retningslinjer for behandling av astma på GINA nivå 4-5. Også offentlig finansiert i UK og gransket/reviewed av NICE i UK, og er funnet kostnadseffektiv av NHS Scotland.

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

☐ ☒

Angi eventuelt type strålekilde, utstyr og stråleeksponering:

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

Allergiske sykdommer som allergisk astma og allergisk dermatitt.

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

Klinisk effekt	☒
Sikkerhet/bivirkninger	☒
Kostnader/ressursbruk	☒
Kostnadseffektivitet	☒
Organisatoriske konsekvenser	☒

Etiske	☒
Juridiske	☒

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Alvorlig ukontrollert allergisk astma, behandlingsnivå 4-5 GINA retningslinjer for astmabehandling. Moderat til alvorlig atopisk dermatitt. TLA er et behandlingstillegg til grunnbehandlingen innenfor begge indikasjoner. TLA kommer inn og tar bort triggere som forverrer inflammasjonen, og kan forhindre at man trenger å vurdere oppstart med kostbare biologiske behandlingsalternativ.

Forventet effekt

Lavere inflammasjonsmarkører, færre eksaserbasjoner, bedre søvnkvalitet, høyere livskvalitet og bedre symptomkontroll både på astma og atopisk dermatitt.

Sikkerhet og bivirkninger

TLA er interaksjonsfri, og fri for farmakologiske bivirkninger.

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Ca 10% av befolkningen har astma. Ca 10-20% av denne gruppen har alvorlig astma og om lag halvparten har sannsynligvis en allergisk drevet sykdom. For barnepopulasjonen med astma har opptil 80% en allergisk komponent i sykdomsbildet.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Med å gi rett behandling til rett pasient kan man oppnå en signifikant kostnadsbesparelse ved at en pasient kan behandles med TLA i stedet for å tilbys behandling med biologiske legemidler. Det forhindrer ikke bruk av TLA også for pasienter som allerede benytter biologisk behandling. Dersom en slik pasient ikke har oppnådd tilstrekkelig sykdomskontroll kan TLA også for denne pasientgruppen være en adekvat tilleggsbehandling.

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

- Boyle RJ, Pedroletti C, Wickman M, et al. Nocturnal temperature controlled laminar airflow for treating atopic asthma: a randomised controlled trial. Thorax. 2012;67(3):215-21
- Pedroletti C, Millinger E, Dahlen B, et al. Clinical effects of purified air administered to the breathing zone in allergic asthma: A double-blind randomized cross-over trial. Respir Med. 2009;103(9):1313-9
- Chauhan A et al. Effect of nocturnal Temperature-controlled Laminar Airflow on the reduction of severe exacerbations in patients with severe allergic asthma: a meta-analysis. Europ Clinical Resp Journal:8:1
- Schauer U, et al. Improved asthma control in patients with severe, persistent allergic asthma after 12 months of nightly temperature-controlled laminar airflow: an observational study with retrospective comparisons. Eur Clin Respir J. 2015;2
- Wang C, Lo C, Kuo H. A nocturnal temperature controlled laminar airflow device (TLA) maintains good control of severe allergic asthma (SAA) after withdrawal of Omalizumab. Abstract 10036; ERS 2017. 2017
- Gore C Temperature-controlled laminar airflow (TLA) device in the treatment of children with severe atopic eczema: Open-label, proof-of-concept study. Clin Exp Allergy. 2018 May;48(5):594-603
- Gore R et al Effect of a novel temperature-controlled laminar airflow device on personal breathing zone aeroallergen exposure. wileyonlinelibrary.com/journal/ina 2015 Feb;25 (1):36-44
- Bakshi, D Analyses of changes in airborne pollutant levels in response to nocturnal temperature controlled laminar airflow treatment. Abstract EACCI congress 2012
- Kapoor M, Nocturnal temperature-controlled laminar airflow device for adults with severe allergic asthma: the LASER RCT. Health Technol Assess. 2019 Jun;23(29):1-140 PMID: 31232684 PMCID: PMC6612908 DOI: 10.3310/hta23290

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

Airsonett AB, Kelliehousevegen 31, 26274 Angelholm, Sverige

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

CE Class 1 – MDD 93/42/EEC

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

Sitater fra internasjonale opinionsledere, pediatrik allergolog dr Robert Boyle og lungelege/allergolog dr Leif Bjerner, samt sitat fra mor til en pasient på 8 år.

TLA - Improves Quality of Life

"We have demonstrated that nocturnal control of aeroallergen exposure can improve quality of life and reduce airway inflammation in adults and children with atopic asthma, without significant adverse effects," says Dr Robert Boyle, Imperial Collage and St. Mary's NHS trust, London, United Kingdom

TLA - Equal effect as Biologics

"The Airsonett TLA have a dramatic positive effect to people living with severe asthma. The treatment with TLA is equal to far more expensive treatment with biologic drugs" says Leif Bjerner, Professor Dep. of Respiratory and Allergology, University Hospital Lund, Sweden.

TLA – Changing the Life of a whole family

"The Airsonett Air4 device is the best thing that has happened to our family. Alexander has a chance to be an ordinary child. Friends, school and football, everything is fantastic" says Rebecca Nyberg, mother to Alexander Nyberg, 8 years old

17. Interesser og eventuelle interessekonflikter

Beskriv forslagstillers relasjoner eller aktiviteter som kan påvirke, påvirkes av eller oppfattes av andre å ha betydning for den videre håndteringen av metoden som foreslås metodevurdert. (Eksempler: Forslagsstiller har økonomiske interesser i saken. Forslagsstiller har eller har hatt oppdrag i forbindelse med, eller andre bindinger knyttet til metoden eller aktører som har interesser i metoden.)

Egnethetsvurdering

1. Status og oppsummering

ID2021_123 Temperaturregulert laminær luftstrøm til behandling av allergisk sykdom

1.1 Oppsummering

Forslag fra Airsonett AB om innføring av Airsonett Air4, en temperaturregulert luftrenser tiltenkt brukt hjemme om natten for å avlaste luftveiene hos personer med alvorlig og ukontrollert allergisk sykdom, som f.eks. allergisk astma og atopisk dermatitt. Metoden renser luft og kjøler denne ned, slik at ren luft legger seg i pustesonen til den sovende. Metoden skal ikke erstatte farmakologisk behandling, men fungere som et behandlingstillegg. Det virker hovedsakelig å foreligge dokumentasjon om bruk ved allergisk astma.

Populasjon: Voksne og barn med allergisk sykdom: astma, atopisk dermatitt

Komparator: Placebo: uten laminær luftstrøm, uten temperaturkontroll; ordinær luftrenser

Intervensjon: Laminær luftstrøm med temperaturkontroll

Utfall: livskvalitet, bedret symptomkontroll, mindre inflammasjonsmarkører, færre forverringer, symptomfrihet, søvnkvalitet

Forslag til fagekspert: lungeleger

1.2 Metodetype

Medisinsk utstyr, diagnostikk og tester

1.3 Fagområde

Hovedområde:
1: Lunge- og luftveissykdommer
2: Hudsykdommer
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: CE-merket risikoklasse 1, FDA-godkjent klasse II

1.6 Finansieringsansvar

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

Kommentar: Ifølge forslag initieres behandling i Spesialisthelsetjenesten. Finansiering må avklares.

1.7 Status for bruk

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

Kommentar: Ifølge forslagsstiller er metoden utbredt i Sverige, og er under innføring i flere europeiske land.

1.8 Bestillingsanbefaling

1: ☐ Fullstendig metodevurdering

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

2: ☒ Hurtig metodevurdering *basert på dokumentasjonspakke fra produsent*

3: ☐ Forenklet metodevurdering

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

Kommentar: det må først avklares om metoden er relevant for Nye Metoder. Dersom metoden skal finansieres av Spesialisthelsetjenesten og behandles i Nye Metoder systemet, virker det mest hensiktsmessig å gjennomføre en hurtig metodevurdering basert på en dokumentasjonspakke fra produsent.

2. Punktoppsummering

ID2021_123 Temperaturregulert laminær luftstrøm til behandling av allergisk sykdom

2.1 Om metoden

- Forslag innsendt fra Airsonett AS, produsent av Airsonett Air4
- Metoden er tiltenkt brukt nattlig hjemme hos barn og voksne med allergisk sykdom, som f.eks. allergisk astma, og atopisk dermatitt, særlig personer med svært alvorlig og ukontrollert sykdom. I henhold til forslagsstillers anslag vil dette kunne gjelde i overkant av 25 000 personer.
- Airsonett Air4 har to funksjoner: 1) rense luften for partikler og allergener, og 2) kjøle ned den rensede luften. Dette skaper en sone av ren luft som legger seg i pustesonen til den sovende, ved å fortrenge allergenrik luft.
- Hensikten med metoden er å avlaste luftveiene under søvn, for å forebygge sykdomsforverring som astmaanfall og eksemutbrudd, og bedre livskvalitet
- Metoden er ikke en erstatning for farmakologisk behandling, men et behandlingstillegg ved alvorlig og ukontrollert allergisk sykdom.

2.2 Om dokumentasjonsgrunnlaget

Nedenfor er dokumentasjon som spesifikt nevner eller omhandler bruk av bruk av temperaturregulert laminær luftstrøm:

Retningslinjer

- **Astma:** én retningslinje fra Sverige (oppdatert i 2020)
- **Atopisk eksem:** ingen retningslinjer

Systematiske oversikter og metodevurderinger

- **Astma:**
 - Én (ikke-systematisk) metaanalyse fra Sverige/Storbritannia (2021)
 - To metodevurderinger fra Sverige (2013 og 2020)
- **Atopisk eksem:**
 - Én minimetodevurdering fra Sverige (2019)

Forslagsstillers dokumentasjonsliste

- **Astma:**
 - Tre randomiserte kontrollerte studier (2009-2019)
 - To laboratoriestudier (2015-2016)
 - Én retrospektiv observasjonsstudie (2015)
 - Én (ikke-systematisk) metaanalyse (2021)
 - Én litteraturoversikt (2017)
- **Atopisk eksem:**
 - Én klinisk studie uten kontrollgruppe (2018)

Ifølge forslagsstiller støtter NICE bruk av temperaturregulert laminær luftstrøm. Vi har imidlertid ikke funnet dette nevnt i de aktuelle rapportene fra NICE som vi har identifisert gjennom systematisk søk.

2.3 Om bestillingsanbefaling

- Metoden er CE-merket i lav risikoklasse
- Det er uklart hvem som har finansieringsansvar
- Det foreligger noe dokumentasjon på effekt ved allergisk astma; mindre ved atopisk eksem
- Det virker som om Airsonett er eneste tilbyder av teknologien («*single technology*»)
- Basert på overnevnte punkter må det først avklares om metoden er relevant for Nye Metoder. Dersom metoden skal finansieres av Spesialisthelsetjenesten og anses relevant for behandling i Nye Metoder systemet, virker det mest hensiktsmessig med en hurtig metodevurdering («*single technology assessment*»).

3. Beskrivelse av metoden

ID2021_123 Temperaturregulert laminær luftstrøm til behandling av allergisk sykdom

Generisk navn	Temperaturregulert laminær luftstrøm
Produktnavn	Airsonett Air4
Produsenter	Airsonett AB

3.1 Beskrivelse av metoden

Status og prinsipp for metodeig	Forslag innsendt fra Airsonett AS, produsent av Airsonett Air4. Metoden er tiltenkt brukt hjemme hos barn og voksne med allergisk sykdom, som f.eks. allergisk astma, og atopisk dermatitt. Ifølge NICE var teknologien tidligere markedsført som Protexo [1]. Hensikten med metoden er å danne en sone med ren luft (99,5% fri for partikler $>0,5\mu\text{m}$) direkte over ansiktet mens man sover, ved hjelp av vertikal laminær luftstrøm med temperaturkontroll [2]. Laminær luftstrøm er luftstrøm uten turbulens (virvler), det vil si at luften holder samme fart og retning uten forstyrrelser [3]. Ved søvn forårsaker kroppen en oppadgående luftstrøm som konsentrerer partikler og allergener i pustesonen (<i>panel A</i>) [4]. Dette kan føre til irritasjon i luftveiene hos personer med f.eks. allergisk astma. Airsonett Air4 filtrerer soveromsluften og kjøler denne ned, slik at luften som sendes ut er litt kaldere enn romtemperaturen [4]. Ettersom kald luft er tyngre enn varm luft, vil den filtrerte, nedkjølte luften synke ned på en laminær måte, og slik fortrenge allergen- og partikkelrik luft i pustesonen til den sovende (<i>panel B</i>) [4, 5]. Teknologien består av et luftfiltreringsutstyr som plasseres ved siden av sengen, slik at «hodet» på filtreringssystemet (som slipper ut filtrert, nedkjølt luft) er plassert rett over pustesonen (hodet) til den sovende [2]. Utstyret måler 119-139 cm i høyde, og «halsen» kan justeres etter høyde på sengen [2]. Filteret må skiftes hver 6. måned [2]. Det virker som om teknologien krever at man sover rett under «hodet» på filtreringssystemet, slik at pustesonen holdes fri for allergener og partikler. Det er uvisst om man vil oppnå samme effekt dersom man beveger seg mye i sengen (sover urolig) gjennom natten, da særlig dersom man sover i en større seng ($>90\text{ cm}$). Det er også uklart om sovestilling vil påvirke effekten av metoden; f.eks. om man hovedsakelig sover på ryggen, på siden, eller på magen.
Potensiell nytte	Ifølge forslagstiller er hensikten med metoden å hindre at luftbårne partikler og allergener (som f.eks. midd, støv, etc.) samles i pustesonen mens man sover, og dermed forhindre astmaanfall, og gi bedret kontroll av astma og eksem. Metoden skal ikke erstatte farmakologisk behandling, men heller fungere som et tillegg for å avlaste luftveiene hos personer (både barn og voksne) med alvorlig ukontrollert allergisk astma, og moderat til alvorlig atopisk dermatitt. På nettsiden til forslagsstiller informeres det om at mens vanlige luftrensere har til hensikt å rense luften i et helt rom, fokuserer Airsonett Air4 på å rense luften i pustesonen til en sovende person, samtidig som den også reduserer antall partikler i luften i hele rommet [2].
Sikkerhetsaspekter og risikoforhold	Det virker ikke å være noen åpenbar risiko ved bruk av teknologien.

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag	Astma skyldes kronisk betennelse i luftveiene (bronkiene) og kan forårsakes av luftbårne allergener, som f.eks. husstøvmidd og pollen [6, 7]. Astmaanfall skyldes sammentrekning i bronkialmuskulene, hevelse i bronkialslimhinnen, og økt produksjon av slim i luftveiene, og gir symptomer som hoste og tung pust [6, 7]. Forekomst av astma hos barn i Norge er ca. 20%, hvorav tre av fire barn får symptomer før skolealder [8]. Forekomst av behandlingskrevende astma hos voksne er ca. 5% [8]. Forslagsstiller oppgir at forekomsten av astma i Norge er ca. 10% av alle innbyggere, hvorav 10% har alvorlig sykdom, og 50% av disse har allergisk drevet sykdom. Anslagsvis vil dette tilsvare ca. 27 000 personer med alvorlig allergisk astma. Symptomer på atopisk dermatitt (eksem) er rød, tørr, og kløende hud [9, 10]. Hos barn starter eksem ofte i kinnene, og sprer seg etter hvert til resten av kroppen, særlig i bøyefurer som i albuebøien og knehaser [9]. Også hos voksne opptrer eksem i bøyefurene, i tillegg til på hendene. Noen opplever også eksem i hodebunn og på hals [9]. Årsaken til utvikling av atopisk eksem er kompleks, og involverer flere faktorer i immunforsvaret [9]. Atopisk dermatitt er den vanligste typen eksem hos barn (barneeksem), og forekommer hos ca. 20-30% av småbarn i Norge. Hos ca. 70% utvikles symptomene før fylte tre år [10]. De fleste vil oppleve at eksemet forsvinner i løpet av oppveksten, men det kan også vedvare i voksen alder [9]. Atopisk eksem forekommer hos ca. 10% av norske voksne [9].
Dagens behandling	Grunnbehandling av astma består av betennelsesdempende kortikosteroider, og anfallsforebyggende, langtidsvirkende beta2-agonister [7, 11]. Behandlingen gis fortrinnsvis som inhalasjon (legemidler som pustes inn) for lokalbehandling i lungene [7, 11]. I tillegg gis ofte korttidsvirkende beta2-agonister som akuttbehandling for astmaanfall [7, 11]. Behandlingen tilpasses sykdommens alvorlighetsgrad. Ved (svært) alvorlig og ukontrollert astma kan ytterligere behandling være nødvendig, f.eks. systemisk behandling med kortikosteroider, og/eller biologiske legemidler som f.eks. omalizumab (Xolair) [11]. Behandling av atopisk eksem dreier seg i stor grad om å forebygge eksemutbrudd, blant annet ved jevnlig å smøre huden med fuktighetskrem slik at huden holdes myk [12, 13]. I perioder med eksemutbrudd kan det være nødvendig med kortisonkrem til lokalbehandling av affisert hud [12, 13]. Behandling av (svært) alvorlig eksem kan inkludere topiske kalsinevrinhemmere (f.eks. takrolimus), UV-terapi, eller systemisk immunsuppressiv behandling med f.eks. baricitinib (Olimia) og dupilumab (Dupixent) [12, 13]. Ved allergiske sykdommer som astma og atopisk dermatitt, bør man (i den grad det er mulig) unngå eller begrense kontakt med allergener som kan utløse anfall/utbrudd [7, 10]. På soverom kan man bedre innklimaet ved blant annet å unngå vegg-til-vegg tepper til fordel for gulv med hard, glatt overflate, og ofte vaske sengetøy, samt dyner og puter [14]. Det finnes også flere ulike typer luftrensere på markedet, som har til hensikt å rense inneluften i hele rom for diverse partikler, inkludert pollen.
Kommentar fra SLV ved Companion Diagnostics	

3.2 Referanser

1. National Institute for Health and Care Excellence, *The Airsonett temperature-controlled laminar airflow device for persistent allergic asthma*. 2014, National Institute for Health and Care Excellence: UK.
2. Airsonett AB. *Airsonett Air4*. [Nettside] 2021 04.10.2021; Available from: <https://airsonett.eu/airsonett-air4/>.
3. Seter, K. *Laminær strømning* [Nettside] 2021 09.02.2021 04.10.2021; Available from: https://snl.no/lamin%C3%A6r_str%C3%B8mning.

4. Airsonett AB. *Airsonett - How it works*. [Nettside] 2018 13.08.2013 04.10.2021]; Available from: <https://www.youtube.com/watch?v=pbuTee69VIE>.
5. Airsonett AB. *Welcome your patients to an allergen-free zone*. [Nettside] 2021 04.10.2021]; Available from: <https://airsonett.eu/physicians-information-allergic-asthma-treatment-air4/>.
6. Skjærnsberg, O.H. *Astma*. [Nettside] 2020 02.12.2020 05.10.2021]; Available from: <https://sml.snl.no/astma>.
7. Amdal, G., O.K. Refvem, and I. Skjørten. *Astma – En sykdom i luftveiene*. [Nettside] 2014 04.06.2020 05.10.2021]; Available from: <https://www.lhl.no/lungesykdommer/astma/>.
8. Granum, B., et al., *Astma og allergi i Folkehelse rapporten*. 2014, Folkehelseinstituttet: Oslo, Norge.
9. Langeland, T. and J.-Ø. Holm. *Atopisk eksem*. [Nettside] 2021 16.05.2021 05.10.2021]; Available from: https://sml.snl.no/atopisk_eksem.
10. Lyngra, R. *Atopisk eksem* [Nettside] 2015 26.08.2019 05.10.2021]; Available from: <https://www.lhl.no/lhl-astma-og-allergi/eksem/atopisk-eksem/>.
11. Eggert, L. and S. Majumdar. *Asthma in adults*. [Nettside] 2021 22.03.2021 05.10.2021]; Available from: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/44>.
12. Hebert, A.A. and E.G. Galindo. *Eczema*. [Nettside] 2021 20.08.2021 05.10.2021]; Available from: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/87>.
13. LHL Astma og allergi. *Behandling av atopisk eksem*. [Nettside] 2015 21.06.2021 05.10.2021]; Available from: <https://www.lhl.no/lhl-astma-og-allergi/eksem/behandling-av-atopisk-eksem/>.
14. Amdal, G. *5 tips til et sunnere inneklima på soverommet*. [Nettside] 05.10.2021]; Available from: <https://www.lhl.no/sunnere-bolig/soverom/5-tips-til-et-sunnere-inneklima-pa-soverommet/>.
15. Kapoor, M., et al., *Nocturnal temperature-controlled laminar airflow device for adults with severe allergic asthma: the LASER RCT*. *Health Technol Assess*, 2019. **23**(29): p. 1-140.
16. Boyle, R.J., et al., *Nocturnal temperature controlled laminar airflow for treating atopic asthma: a randomised controlled trial*. *Thorax*, 2012. **67**(3): p. 215-21.
17. Bjerner, L., et al., *Time to onset of improvements in Quality of Life from Temperature-controlled Laminar Airflow (TLA) in severe allergic asthma*. *Respir Med*, 2019. **147**: p. 19-25.
18. Pedroletti, C., et al., *Clinical effects of purified air administered to the breathing zone in allergic asthma: A double-blind randomized cross-over trial*. *Respir Med*, 2009. **103**(9): p. 1313-9.
19. Schauer, U., et al., *Improved asthma control in patients with severe, persistent allergic asthma after 12 months of nightly temperature-controlled laminar airflow: an observational study with retrospective comparisons*. *Eur Clin Respir J*, 2015. **2**.
20. Brazier, P., et al., *Economic analysis of temperature-controlled laminar airflow (TLA) for the treatment of patients with severe persistent allergic asthma*. *BMJ Open Respir Res*, 2016. **3**(1): p. e000117.
21. Warner, J.O., *Use of temperature-controlled laminar airflow in the management of atopic asthma: clinical evidence and experience*. *Ther Adv Respir Dis*, 2017. **11**(4): p. 181-188.
22. Chauhan, A.J., et al., *Effect of nocturnal Temperature-controlled Laminar Airflow on the reduction of severe exacerbations in patients with severe allergic asthma: a meta-analysis*. *Eur Clin Respir J*, 2021. **8**(1): p. 1894658.
23. Gore, R.B., et al., *Effect of a novel temperature-controlled laminar airflow device on personal breathing zone aeroallergen exposure*. *Indoor Air*, 2015. **25**(1): p. 36-44.
24. Spilak, M.P., et al., *A Comparison between Temperature-Controlled Laminar Airflow Device and a Room Air-Cleaner in Reducing Exposure to Particles While Asleep*. *PLoS One*, 2016. **11**(11): p. e0166882.
25. Gore, C., et al., *Temperature-controlled laminar airflow (TLA) device in the treatment of children with severe atopic eczema: Open-label, proof-of-concept study*. *Clin Exp Allergy*, 2018. **48**(5): p. 594-603.
26. Becher, R., et al., *Inneklima i skoler og barnehager. Helsemessig betydning for barn og unge*. 2016, Folkehelseinstituttet, Helsedirektoratet: Norge.
27. Folkehelseinstituttet, *Anbefalte faglige normer for inneluft. Revisjon av kunnskapsgrunnlag og normer – 2015*. 2015, Folkehelseinstituttet: Norge.
28. Global Initiative for Asthma, *Allergen avoidance in the treatment of asthma and allergic rhinitis*. 2021, Global Initiative for Asthma: USA.
29. National Institute for Health and Care Excellence, *Asthma: diagnosis, monitoring and chronic asthma management*. 2017, National Institute for Health and Care Excellence: Storbritannia.
30. National Institute for Health and Care Excellence, *Indoor air quality at home*. 2020, National Institute for Health and Care Excellence: Storbritannia.
31. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, *British guideline on the management of asthma*. 2019, Scottish Intercollegiate Guidelines Network: Storbritannia.
32. Yang, C.L., et al., *Canadian Thoracic Society 2021 Guideline update: Diagnosis and management of asthma in preschoolers, children and adults*. *Canadian Journal of Respiratory, Critical Care, and Sleep Medicine*, 2021: p. 1-14.
33. Sundhedsstyrelsen, *Non-farmakologisk behandling af astma hos børn og unge*. 2018, Sundhedsstyrelsen: Danmark.
34. Socialstyrelsen, *Nationella riktlinjer för vård vid astma och KOL - Stöd för styrning och ledning*. 2020, Socialstyrelsen: Sverige.
35. National Institute for Health and Care Excellence, *Atopic eczema in under 12s: diagnosis and management*. 2007, National Institute for Health and Care Excellence: Storbritannia.

36. Wollenberg, A., et al., *Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2018. **32**(5): p. 657-682.
37. Wollenberg, A., et al., *Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2018. **32**(6): p. 850-878.
38. Sztaniszláv, K., et al., *Temperaturreglerat laminärt luftflöde som tilläggsbehandling vid allergisk astma*. 2020, Centre for Assessment of Medical Technology in Örebro: Sverige.
39. Levén, M., A.-C. Dorange, and I. Tredal, *Kunskapsunderlag: Temperaturreglerat laminärt luftflöde (TLA) vid allergisk astma 2013*, Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket: Sverige.
40. Leas, B.F., et al., *Effectiveness of Indoor Allergen Reduction in Management of Asthma*. 2018, Agency for Healthcare Research and Quality: USA.
41. Tedroff, K. and C. Lindberg, *Airsonett vid svårt atopiskt eksem, Mini HTA*. 2019, Region Stockholm: Sverige.

4. Dokumentasjonsgrunnlag

ID2021_123 Temperaturregulert laminær luftstrøm til behandling av allergisk sykdom

4.1 Relevante og sentrale kliniske studier

I forslaget og på forslagsstillers nettside oppgis det lister med totalt 11 relevante publikasjoner [15-25] (i tillegg til to konferanseabstract):

- Seks publikasjoner basert på fire kliniske studier som undersøker temperaturregulert laminær luftstrøm ved allergisk astma [15-20]
 - o Tre av disse er randomiserte kontrollerte studier som sammenlikner intervensjonen med placebo uten temperaturregulering og filtrering av luft [15, 16, 18]
- To ikke-systematiske oversiktsartikler (allergisk astma) [21, 22], hvorav én er en metaanalyse [22]
- To laboratoriestudier som undersøker effekt på partikkelnivå i luft [23, 24]
- Én klinisk studie uten kontrollgruppe, som undersøker temperaturregulert laminær luftstrøm ved atopisk eksem [25]

Vi indentifiserte to relevante kliniske studier registrert i clinicaltrials.gov, som ikke virker å være ferdigstilt (se under).

4.2 Pågående kliniske studier

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer	Tidsperspektiv resultater
Atopisk eksem, 4-16 år, n=96	Nattlig temperaturregulert laminær luftstrøm	Nattlig placebo laminær luftstrøm	Endring i alvorlighet eksem	NCT03795506	Primær ferdigstilling: 2021 Status: «Unknown»
Allergisk astma, >16 år, n=200	Nattlig temperaturregulert laminær luftstrøm, ved Airsonett	Ingen: observasjonsstudie	Frekvens alvorlige astmaforverringer i løpet av 48 mnd oppfølging	NCT02813811	Primær ferdigstilling: 2020 Status: «Unknown»

4.3 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	Vi har ikke identifisert noen norske metodevurderinger som omhandler bruk av temperaturregulert laminær luftstrøm til behandling av astma eller atopisk dermatitt. Det finnes imidlertid to rapporter, som henholdsvis omhandler inneklime i norske barnehager og skoler [26], og anbefalte faglige normer for inneklime [27]. Begge rapportene diskuterer inneklime som en viktig faktor som kan påvirke ulike helsetilstander, deriblant astma.
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	<u>Retningslinjer - astma</u> Vi har identifisert flere retningslinjer vedrørende behandling av astma [28-34], blant annet fra Storbritannia (NICE) [29, 30], Danmark [33], og Sverige [34]. Av disse er det kun retningslinjen fra Sverige (oppdatert i 2020) som spesifikt nevner temperaturregulert laminær luftstrøm til bruk hos voksne og barn med alvorlig og ukontrollert astma [34]. I de andre retningslinjene nevnes muligheter for å bedre innemiljø ved å redusere allergener (f.eks. husstøvmidd) men på grunn av begrenset evidens gis det generelt sett liten/ingen anbefaling av slike tiltak [28-33]. <u>Retningslinjer – atopisk dermatitt</u> Vi har identifisert et par retningslinjer for henholdsvis Storbritannia ved NICE [35] og Europa (del 1 og 2) [36, 37]. Ingen av disse nevner bruk av temperaturregulert laminær luftstrøm som behandlingsalternativ ved atopisk eksem. I del 1 av retningslinjen fra Europa nevnes imidlertid ulike strategier for å unngå triggerfaktorer som f.eks. husstøvmidd, med varierende grad av anbefaling [36]. <u>Systematiske oversikter og metodevurderinger</u> Vi har identifisert to metodevurderinger fra Sverige (2013 og 2020) [38, 39], og én (ikke-systematisk) metaanalyse fra Sverige/Storbritannia (2021) [22], som spesifikt omhandler

	bruk av temperaturregulert laminær luftstrøm som behandlingsalternativ ved astma. I tillegg har vi identifisert en systematisk oversikt som undersøker effekt av flere ulike allergen-reducerende tiltak, inkludert luftrensing [40]. Med hensyn på atopisk dermatitt, har vi identifisert en svensk minimetodevurdering fra 2019 som undersøker effekt av laminær luftstrøm ved Airsonett [41]. Ifølge forslagsstiller er bruk av temperaturregulert laminær luftstrøm støttet av NICE. Vi kan imidlertid ikke se at dette er nevnt i de aktuelle rapportene fra NICE som vi har klart å identifisere gjennom et systematisk søk.
Metodevarsel	Vi har ikke identifisert metodevarsel som spesifikt omhandler bruk av temperaturregulert laminær luftstrøm til behandling av astma eller atopisk dermatitt. Med hensyn på laminær luftstrøm ventilasjon, så foreligger det et metodevarsel om ulike type ventilasjon av operasjonsstuer (ID2021_105) som ble behandlet på møte i Bestillerforum 27.09.2021. NICE i Storbritannia skrev i 2014 et metodevarsel (medtech innovation briefing) om Airsonett temperaturregulert laminær luftstrøm [1].
Publikasjoner ved revurdering	<i>Ikke relevant</i>

4.5 Referanser

2. National Institute for Health and Care Excellence, *The Airsonett temperature-controlled laminar airflow device for persistent allergic asthma*. 2014, National Institute for Health and Care Excellence: UK.
15. Kapoor, M., et al., *Nocturnal temperature-controlled laminar airflow device for adults with severe allergic asthma: the LASER RCT*. Health Technol Assess, 2019. **23**(29): p. 1-140.
16. Boyle, R.J., et al., *Nocturnal temperature controlled laminar airflow for treating atopic asthma: a randomised controlled trial*. Thorax, 2012. **67**(3): p. 215-21.
17. Bjerner, L., et al., *Time to onset of improvements in Quality of Life from Temperature-controlled Laminar Airflow (TLA) in severe allergic asthma*. Respir Med, 2019. **147**: p. 19-25.
18. Pedroletti, C., et al., *Clinical effects of purified air administered to the breathing zone in allergic asthma: A double-blind randomized cross-over trial*. Respir Med, 2009. **103**(9): p. 1313-9.
19. Schauer, U., et al., *Improved asthma control in patients with severe, persistent allergic asthma after 12 months of nightly temperature-controlled laminar airflow: an observational study with retrospective comparisons*. Eur Clin Respir J, 2015. **2**.
20. Brazier, P., et al., *Economic analysis of temperature-controlled laminar airflow (TLA) for the treatment of patients with severe persistent allergic asthma*. BMJ Open Respir Res, 2016. **3**(1): p. e000117.
21. Warner, J.O., *Use of temperature-controlled laminar airflow in the management of atopic asthma: clinical evidence and experience*. Ther Adv Respir Dis, 2017. **11**(4): p. 181-188.
22. Chauhan, A.J., et al., *Effect of nocturnal Temperature-controlled Laminar Airflow on the reduction of severe exacerbations in patients with severe allergic asthma: a meta-analysis*. Eur Clin Respir J, 2021. **8**(1): p. 1894658.
23. Gore, R.B., et al., *Effect of a novel temperature-controlled laminar airflow device on personal breathing zone aeroallergen exposure*. Indoor Air, 2015. **25**(1): p. 36-44.
24. Spilak, M.P., et al., *A Comparison between Temperature-Controlled Laminar Airflow Device and a Room Air-Cleaner in Reducing Exposure to Particles While Asleep*. PLoS One, 2016. **11**(11): p. e0166882.
25. Gore, C., et al., *Temperature-controlled laminar airflow (TLA) device in the treatment of children with severe atopic eczema: Open-label, proof-of-concept study*. Clin Exp Allergy, 2018. **48**(5): p. 594-603.
26. Becher, R., et al., *Inneklima i skoler og barnehager. Helsemessig betydning for barn og unge*. 2016, Folkehelseinstituttet, Helsedirektoratet: Norge.
27. Folkehelseinstituttet, *Anbefalte faglige normer for inneklima. Revisjon av kunnskapsgrunnlag og normer – 2015*. 2015, Folkehelseinstituttet: Norge.
28. Global Initiative for Asthma, *Allergen avoidance in the treatment of asthma and allergic rhinitis*. 2021, Global Initiative for Asthma: USA.
29. National Institute for Health and Care Excellence, *Asthma: diagnosis, monitoring and chronic asthma management*. 2017, National Institute for Health and Care Excellence: Storbritannia.
30. National Institute for Health and Care Excellence, *Indoor air quality at home*. 2020, National Institute for Health and Care Excellence: Storbritannia.
31. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, *British guideline on the management of asthma*. 2019, Scottish Intercollegiate Guidelines Network: Storbritannia.

32. Yang, C.L., et al., *Canadian Thoracic Society 2021 Guideline update: Diagnosis and management of asthma in preschoolers, children and adults*. Canadian Journal of Respiratory, Critical Care, and Sleep Medicine, 2021: p. 1-14.
33. Sundhedsstyrelsen, *Non-farmakologisk behandling af astma hos børn og unge*. 2018, Sundhedsstyrelsen: Danmark.
34. Socialstyrelsen, *Nationella riktlinjer för vård vid astma och KOL - Stöd för styrning och ledning*. 2020, Socialstyrelsen: Sverige.
35. National Institute for Health and Care Excellence, *Atopic eczema in under 12s: diagnosis and management*. 2007, National Institute for Health and Care Excellence: Storbritannia.
36. Wollenberg, A., et al., *Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2018. **32**(5): p. 657-682.
37. Wollenberg, A., et al., *Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2018. **32**(6): p. 850-878.
38. Sztaniszláv, K., et al., *Temperaturreglerat laminärt luftflöde som tillägsbehandling vid allergisk astma*. 2020, Centre for Assessment of Medical Technology in Örebro: Sverige.
39. Levén, M., A.-C. Dorange, and I. Tredal, *Kunskapsunderlag: Temperaturreglerat laminärt luftflöde (TLA) vid allergisk astma* 2013, Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket: Sverige.
40. Leas, B.F., et al., *Effectiveness of Indoor Allergen Reduction in Management of Asthma*. 2018, Agency for Healthcare Research and Quality: USA.
41. Tedroff, K. and C. Lindberg, *Airsonett vid svårt atopiskt eksem, Mini HTA*. 2019, Region Stockholm: Sverige.

5. Versjonslogg

ID2021_123 Temperaturregulert laminær luftstrøm til behandling av allergisk sykdom

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
08.10.2021	Laget metodevarsel
Klikk eller trykk for å skrive inn en dato.	[Skrive hva som er gjort nytt]
Klikk eller trykk for å skrive inn en dato.	[Skrive hva som er gjort nytt]

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

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

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

Bruk dette skjemaet for å gi innspill til forslag, metodevarsler og oppdrag. På nyemetoder.no 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*:	ID2021_123
Metodens tittel:	Maskin / apparat til hjemmebruk som kjøler og renses luften på soverommet for allergener og partikler

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

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Navn	Tonje Reier-Nilsen
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Barneavdeling for allergi og lungesykdommer, Oslo Universitetssykehus
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	99709050

3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)
Dette er en metode som jeg foreslo tatt opp i Metoderådet på OUS. Den ble akseptert der, men ble senere stoppet av nærmeste leder da vi nettopp holder på å implementere en annen ny metode, og min leder så ikke at vi har kapasitet til å implementere to nye metoder samtidig. Det var altså ingenting ved selve metoden som gjorde at den ble stoppet. Tvert imot, ble metoden omfavnet av alle faggrupper. Dette er en ikke invasiv metode som synes svært aktuell, spesielt ved allergisk astma og eksem hos barn. Det alternativet vi har tiglengelig nå (Omalizumab) er svært dyrt, krever regelmessig sprøytebehandling og krever reise til legekantor/sykehus. Eksempelvis kan nevnes en gutt vi har til oppfølging hos oss, som krever 4 sprøyter hver 4. uke – og må ha disse i lystgass fordi han synes sprøyter er så vondt og

skummelt. Lystgassbehandling er vel og bra, men forhindrer at spørrene kan taes på legekantoret. I tillegg må foreldrene ta fri en hel dag fra jobben da lystgassrus krever en del forberedelse i tillegg til observasjon etterpå. Hadde vi hatt den foreslåtte luftstrømsmetoden tilgjengelig, ville den uten tvil vært brukt i dette tilfellet.

Denne metoden er altså skånsom, billigere og godt dokumentert. Jeg har lest alle artikler på metoden siden jeg løftet den opp i Metoderådet på OUS. Selv om den ikke er aktuell på majoriteten av pasientene, vil den kunne ha uvurderlig betydning for behandling og livskvalitet for de det gjelder. Men slik er det jo ofte i medisinen,- og er sjelden et motargument til implementering av nye behandlingsmetoder.

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: Lite
 Fra hvilket tidspunkt har den vært i bruk:
 Hvor er eventuelt metoden i bruk:

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

Beskriv kortfattet:

Denne tabellen skal fylles ut i stikkordsform og brukes ved litteratursøk og utvelgelse av studier.	
P opulation (Populasjon) Oppgi: 1. Aktuell sykdom/tilstand 2. Aktuell pasientgruppe	Barn og voksne med ukontrollert allergisk astma eller atopisk dermatitt med helårsallergi.
I ntervention (Metode/tiltak) Oppgi navn på metoden som skal vurderes	Temperaturkontrollert laminær luftstrøm
C omparison (Sammenligning) Oppgi alternative tiltak som det sammenliknes med. Dette vil ofte være dagens behandling. Ved vurdering av diagnostisk nøyaktighet, oppgis referansetesten.	1: Anti IgE (Xolair): Dyr medisin som gies som injeksjoner - ofte problematisk hos barn som engster seg for sprøyter. Må settes på sykehus eller spesialist, noen ganger i lystgass. 2: Kun inhalasjonsbehandling: Ofte omfattende og tidkrevende - likevel med dårlig kontroll og med store bivirkninger særlig på binyrebark
O utcome (Utfallsmål) Oppgi relevante endepunkt/utfall; dvs. hva man ønsker å måle virkningen av tiltaket på.	1: Astmakontroll gitt ved skåringsskjema, antall eksaserbasjoner, medisinbruk, konsultasjoner, bedret livskvalitet 2: Eksem behandlingskontroll gitt ved skåringssystemer, eksaserbasjoner, behandlingsbehov, konsultasjoner
S tudy design (Studiedesign) Spørsmål om effekt bør avgrenses til studier med kontrollgrupper. For spørsmål om sikkerhet kan annen type studiedesign også være relevant.	RCT

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

Beskriv kortfattet:

C

omparison (Sammenligning)

Oppgi alternative tiltak som det sammenliknes med. Dette vil ofte være dagens behandling. Ved vurdering av diagnostisk nøyaktighet, oppgis referansetesten.

1: Anti IgE (Xolair): Dyr medisin som gies som injeksjoner - ofte problematisk hos barn som engster seg for sprøyter. Må settes på sykehus eller spesialist, noen ganger i lystgass.
2: Kun inhalasjonsbehandling: Ofte omfattende og tidkrevende - likevel med dårlig kontroll og med store bivirkninger særlig på binyrebark

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:

Outcome (Utfallsmål)

Oppgi relevante endepunkt/utfall; dvs. hva man ønsker å måle virkningen av tiltaket på.

1: Astmakontroll gitt ved skåringsskjema, antall eksaserbasjoner, medisinbruk, konsultasjoner, bedret livskvalitet
2: Eksem behandlingskontroll gitt ved skåringssystemer, eksaserbasjoner, behandlingsbehov, konsultasjoner

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

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

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

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

10. Andre kommentarer

11. Interesser og eventuelle interessekonflikter

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

Beskriv kortfattet:

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*:	ID2021_123
Metodens tittel:	<i>Airsonett Air 4, Temperaturregulert Laminær Luftstrøm, (Airflow), (TLA) behandling av allergisk sykdom som astma og atopisk dermatitt (AD), hos voksne og barn.</i>

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

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Navn	Leif Bjermer
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	<i>Senior professor, Overlege, Specialist i Lungemedisin samt Allergologi, Lunds Universitet, Skånes Universitetssjukhus, Sverige. Forskningsrådgiver St Olavs Hospital, Trondheim</i>
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	<i>Leif.Bjermer@med.lu.se alt Leif.Bjermer@ntnu.no . Tel 48230402</i>

3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)
<i>Dagens behandlingsrekommendationer, i linje med GINA (Global initiative for Asthma) inkluderar icke farmakologiska initiativ innan man tar ställning till vilken farmakologisk behandlingsnivå patienten skall ställas på. Här ingår sanering av allergen som en viktig del. Dessvärre har begreppet luftrenare fått en negativ klang då dess effekter varit svåra att dokumentera. TLA behandling innebär helt nya möjligheter där patienter under tiden då de är mest vulnerabla kan sova i en miljö som är renad från allergen och irritantia med mer än 99%</i>

Undertecknad var med om och genomförde en stor placebokontrollerad studie med TLA-behandling 2011 (Boyle R.J. et al et al Thorax 2012). Metoden introducerades sedan i Södra Sverige och har sedan fått spridning över landet. Hos patienter med multisensibiliserad allergen driven astma är metoden suverän. Hos patienter med svår allergisk astma står Xolair som ett alternativ. Många patienter har dock så höga IgE-nivåer att Xolair inte är möjligt att använda. Dessutom kan TLA behandling i många fall visa sig vara effektivare. TLA infördes som rekommenderat behandlingsalternativ i Sverige (Läkemedelsverkets behandlingsrekommendation 2015).

Personligen har jag mycket god erfarenhet av TLA-behandling på patienter med dokumenterad känslighet för biologisk stress, i.e. allergendriven TH2 hög astma. Utifrån vetenskapen om astma som en systemisk sjukdom har jag även noterat positiva effekter på extrathorakala manifestationer av TH2 hög inflammation, som Rinit samt atopisk dermatit. Effekten på atopisk dermatit är nu också dokumenterad i kliniska RCT's

Sammanfattningsvis vill jag konkludera att TLA-behandling ses som en ibland outhärligt terapi hos fram för allt patienter med allergendriven svår sjukdom. Följsamheten är hög och det är mycket få patienter som önskar avsluta behandlingen. Kostnad för behandlingen är förhållandevis låg i jämförelse med biologisk behandling, fram för allt Xolair, vilket annars är alternativet hos de med IgE inom terapeutiskt intervall.

Närmere 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: *Metoden prøves ut på utvalgte spesialistklinikker.*

Fra hvilket tidspunkt har den vært i bruk: *Sommeren 2021.*

Hvor er eventuelt metoden i bruk:

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

Beskriv kortfattet: *Svår Allergisk astma med sensibilisering mot perenna allergen, Svår Atopisk dermatit assosierad till allergisk perenn astma.*

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

Beskriv kortfattet: *Behandlingsalternativet är i huvudsak Xolair förutsatt att IgE-nivåerna ligger inom acceptabelt intervall (<600). För patienter med IgE >600 finns idag inget annat alternativ*

--

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: *Fördelen är att behandlingen är orsaksrättad och som sådan också till viss del sjukdomsmodifierande. Den är helt utan risk för biverkan.*

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:

CE Class 1 – CE Class 1 MDR 2017/745.

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

I Sverige införde vi en evalueringsperiod på tre månader. Det innebar att patienter som inte påtagligt svarade positivt på behandling inom en tre månaders lång evalueringsperiod kunde avbryta. Utstyret togs tillbaka och företaget stod för alla kostnader. Detta har fungerat utomordentligt väl och andelen "intervention failures" är mycket låg. Evaluering av respons sker både subjektivt (Questionairs, ACT) samt objektivt (Lungfunktion, inflamometri, FeNO). Som vid uppstart av all behandling, ffa biologisk behandling, är det viktigt att man gör en grundläggande karakterisering (Fenotypning) av patienterna innan uppstart och att man dokumenterar effekt på så många plan som möjligt.

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: *Så som internationellt erkänd inom området och läkare med erfarenhet av behandling av svår astma har jag under de sista tre åren anlitats som expert i advisory boards samt hållit föredrag för företag som koppling till aktuellt område. Dessa är Airsonett, ALK, AstraZeneca, Chiesi, GlaxoSmithKlein, Novartis samt Teva.*

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*:	ID2021_123
Metodens tittel:	Temperaturregulert Laminær Luftstrøm

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

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Navn	Dr med Finn Finsnes
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Finsnes Spesialistpraksis, Stavanger. Spesialist i indremedisin, lungesykdommer og hjertesykdommer
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	finn@finsnes.no

3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)
Metoden er nyskapende, årsaksrettet og den er evidensbasert. TLA-behandling bør vurderes for pasienter med alvorlig allergisk astma gjerne med komorbiditet med annen allergisk sykdom med helårsallergi og hvor eksisterende behandling ikke gir tilstrekkelig kontroll over sykdommen. Behandlingen er rettet især mot pasienter med alvorlig allergisk astma, gjerne med komorbiditet av atopisk dermatitt og/eller rhinitt. Metoden er rimelig sammenliknet med biologisk behandling, og bør vurderes før biologisk behandling med eksempelvis Xolair. Metoden kan også være aktuell for pasienter som benytter biologisk behandling men som fremdeles ikke har kontroll på symptomer. Siden metoden beskytter pasienten fra eksponering av luftbårne allergener, er det kun ved luftbåren allergi metoden har effekt. Retningslinjer for behandling av allergiske sykdommer innbefatter allergisanering, og TLA-behandling er det

eneste behandlingshjelpemiddel som kan tilby slik sanering. Metoden er fri for farmakologiske bivirkninger og kan av den grunn være et godt alternativ for barn. Metoden er utbredt i Sverige hvor den har vært i klinisk bruk i om lag 10 år.

Metoden må ikke forveksles med luftrensere. TLA-behandling er unik i det at behandlingen skjer i pasientens pustesone og holder denne sonen partikkelfri gjennom hele perioden pasienten sover. Det reduserer biologisk påkjenning på kroppen og reduserer inflammasjonsaktiviteten.

Metoden bør vurderes for pasienter som befinner seg på GINA steg 4-5 i astmabehandlingen.

Nærmere informasjon om metoden og innspill til PICO*

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

4. Kjenner du til om metoden er i bruk i Norge i dag?

Er metoden i bruk utenom kliniske studier i dag:
Fra hvilket tidspunkt har den vært i bruk: Ca fra mai 2021
Hvor er eventuelt metoden i bruk: Metoden er i bruk ved enkelte klinikker i Norge til utprøving på pasienter innenfor metodens indikasjoner som er alvorlig allergisk astma og alvorlig atopisk dermatitt.

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

Beskriv kortfattet: Pasienter med alvorlig allergisk astma hvor luftbåren helårsallergi spiller en rolle i patologien, og hvor pasienten ikke er tilstrekkelig kontrollert på ordinær inhalasjonsbehandling. Pasienter med alvorlig atopisk dermatitt med helårsallergi som primær driver av sykdommen.

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

Beskriv kortfattet: Det eksisterer ikke metoder som kan sammenliknes med TLA-behandling, bortsett fra langt mer kostbar biologisk behandling. TLA-behandling fjerner allergen-eksponering i pustesonene over pasienten, og reduserer dermed det biologiske stresset pasienten utsettes for. Medikamentet Xolair kan til en viss grad være alternativ, men da kun i IgE-nivåer opptil ca 600. TLA-behandling er rettet inn mot årsaken når det gjelder allergidrevet sykdom, ulikt andre behandlingsformer.

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 vil være en fordel å kunne utsette mer inngripende behandling som eksempelvis biologisk behandling ved å forsøke TLA-behandling. Ved evaluering av effekt bør det fokuseres på eksaserbasjoner, livskvalitet, søvnkvalitet, symptom-belastning.

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:
Metoden er CE-merket. CE Class 1 – CE Class 1 MDR 2017/745

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

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

10. Andre kommentarer

11. Interesser og eventuelle interessekonflikter

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

Beskriv kortfattet:

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*:	ID2021_123
Metodens tittel:	Temperaturregulert laminær luftstrøm (TLA)

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

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Navn	Hogne Skogesal
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Norges Astma- og Allergiforbund
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	hogne.skogesal@naaf.no

3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)
Pasienter med allergisk astma har ofte nattlige symptomer, og det er kjent at partikler og allergener, f.eks. i støv, kan gi økt betennelsesreaksjon eller allergi-/ astmaanfall. TLA, slik NAAF har fått denne presentert, vil være et svært godt hjelpemiddel, der pasienten vil kunne sove i et miljø som er tilnærmet fritt for disse elementene. Dette vil kunne forebygge forverring og gi symptomlindring. Behandlingen skjer hjemme hos pasienten, noe som vil kunne avlaste helsevesenet. TLA er et behandlingsalternativ uten medisinske bivirkninger, og vil være et langt rimeligere alternativ enn behandling med biologiske legemidler. Ved å benytte TLA i forkant av biologisk behandling, og som et supplement til medisiner, har vi tro på at den helseøkonomiske gevinsten vil være stor.

--

Nærmere informasjon om metoden og innspill til PICO*

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

4. Kjenner du til om metoden er i bruk i Norge i dag?

Er metoden i bruk utenom kliniske studier i dag:
 Fra hvilket tidspunkt har den vært i bruk:
 Hvor er eventuelt metoden i bruk:

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

Beskriv kortfattet:
 Voksne og barn med allergisk astma og atopisk dermatitt.

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

Beskriv kortfattet:
 NAAF kjenner ikke til behandlingsalternativer til TLA.

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

Hva kan oppfattes som en fordel for pasienter og brukere med denne metoden sammenlignet med aktuelle alternativer? Hvilke endepunkter/resultater av behandlingen er det aktuelt å måle? Beskriv kortfattet:

- Ingen bivirkninger
- Behandling i hjemmet
- Enkel betjening/administrasjon

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

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

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

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

10. Andre kommentarer

11. Interesser og eventuelle interessekonflikter

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

Beskriv kortfattet:

Norges Astma- og Allergiforbund har ingen økonomiske interesser eller øvrige interessekonflikter knyttet til den foreslåtte metoden, eller til den aktuelle leverandøren.

Innspill til Nye metoder

Nye metoder samler innspill fra fagmiljøer i RHF-ene for å hjelpe Bestillerforum RHF med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på. Innspillene blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum RHF som også blir publisert på nyemetoder.no.

Det er behov for korte og konsise innspill fra fagpersoner med vekt på følgende spørsmål:

Forslag: ID2021_123 Temperaturregulert laminær luftstrøm til behandling av allergisk sykdom (for eksempel Airsonett Air 4)	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	
Er det klinisk behov for metoden?	
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted

Samlet vurdering/prioritering (fylles ut av RHF-koordinator)

Råd for metodevurdering ved OUS behandlet saken «Luft -/partikkel-renser ved ukontrollert allergisk astma» i sitt møte 02.06. 2021. Denne saken omhandlet det samme apparatet som aktuelle forslag med ID2021_123. Rådet fant denne innmeldte, potensielle metoden egnet for en minimetodevurdering. Metoden var tiltenkt brukt av barn og voksne med allergisk sykdom, som allergisk astma og atopisk dermatitt. Man så for seg at apparatet skulle kunne lånes ut fra avdeling for behandlingshjelpemidler og brukes hjemme hos pasientene. Dette arbeidet kom imidlertid ikke i gang fordi metoden ikke fikk støtte hos aktuelle leder for barne- og ungdomsklinikken (BAR). Heller ikke i Hud-miljøet var det interesse for apparatet og gjennomføringen av denne minimetodevurderingen. Av den grunn foreligger det per idag ingen minimetodevurdering å vise til fra OUS og saken kom heller aldri opp til endelig vurdering i Råd for Metodevurdering ved OUS.

Til deres orientering fra Yndis Staalesen Strumse MD PhD, RHF koordinator HSØ og sekretariatet for metodevurdering ved OUS.

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_123

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:

E-post:

Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☐, siden.....(dato)..... NEI ☐

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

Saksnummer 207-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_124 Natalizumab (Tysabri) til behandling av relapserende remitterende multipel sklerose (RRMS) - Revurdering (Forslag)

Kort om metoden fra forslaget:

- Forslagstiller er Biogen Norway AS (produsent).
- Forslaget omhandler en revurdering av [ID2021_019](#) som ble behandlet i Beslutningsforum (27.09.2021) hvor beslutningen ble: Innføres ikke.
- Metoden gjelder ny formulering til subkutan (SC) injeksjon. I dag finnes natalizumab til intravenøst (IV) bruk. MT siden mars 2021.
- Nå finnes nye data fra en fase 3b-studie der effekten av et forlenget doseringsintervall ble undersøkt. Forslagstiller skriver at data viser at økning i doseringsintervall fra 4 til 6 uker for pasienter som behandles med natalizumab intravenøst (IV) resulterer i en like god behandlingseffekt, med en signifikant reduksjon i sannsynlighet for å utvikle PML. Foreløpige data er basert på IV, men forslagstiller mener at det samme vil gjelde SC, da SC-formuleringen ble regulatorisk godkjent basert på ekvivalens med IV.
- Forslagstiller skriver at et skifte i doseringsintervall innebærer omtrent 33% reduksjon i årlig behandlingskostnad.
- Per august anslår forslagstiller at om lag 880 pasienter behandles med natalizumab IV som sykdomsmodifiserende behandling for RRMS i Norge og at 40-50% av disse vil stå på natalizumab SC ett år etter lansering.
- Forslagstiller ønsker ny metodevurdering basert på oppdaterte kostnadseffektivitetsberegninger fra FHI, som inkluderer de nye dataene.

Kommentar fra sekretariatet for Nye metoder:

- Fra før foreligger det en eller flere metoder med virkestoffet i Nye metoder. Beslutningsforum for nye metoder har (per 12.11.21) foreløpig ikke innført noen metoder med virkestoffet.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg (hele innspill vedlagt):

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF: (Hele innspillet vedlagt)

Innspill fra fagmiljø: Behov for metoden da dette vil lette behandlingen for pasienten samt frigjøre personell og plass på sykehuset. Pandemien med Covid-19 har aktualisert behovet for et høyeffektivt MS-preparat som ikke er immunsuppressivt, særlig til pasienter som har risikofaktorer for alvorlig Covid. Natalizumab er det eneste slike preparatet.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

NYE METODER

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Nasjonal faglig retningslinje for multippel sklerose kan påvirkes. Ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 02.01.2018.

Forslag om nasjonal metodevurdering

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

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

Opplysninger om forlagsstiller

Navn/kontaktperson	Linn Stockinger
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Biogen Norway AS
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	Linn.stockinger@biogen.com / 950 55 399
Dato for innsending av forslag	17. sept 2021

Opplysninger om metoden som foreslås

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

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

Ny metodevurdering av natalizumab subkutan formulering (SC) til behandling av RRMS basert på oppdaterte kostnadseffektivitetsberegninger som inkluderer nye data for forlenget doseringsintervall.

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Natalizumab SC har tidligere i år gjennomgått hurtig metodevurdering der beslutningsgrunnlaget tok utgangspunkt i en kostnadseffektivitetsanalyse gjennomført av Folkehelseinstituttet (FHI). Metoden fikk avslag i Beslutningsforum for nye metoder 31.05.2021. Biogen annonserte i august resultater fra en ny fase 3b-studie for natalizumab der effekten av et forlenget doseringsintervall ble undersøkt. Dataene, sammen med allerede praktisert utprøving av forlenget doseringsintervall i Norge, vil ha betydelig innvirkning på behandlingskostnaden for natalizumab. Vi ønsker derfor å få gjennomført en ny metodevurdering for natalizumab SC basert på oppdaterte kostnadseffektivitetsberegninger fra FHI, som inkluderer de nye dataene.

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

Biogen annonserte i august 2021 resultater fra en ny fase 3b-studie for natalizumab der effekten av et forlenget doseringsintervall ble undersøkt. Dataene fra NOVA-studien viser at en økning i doseringsintervallet fra 4 til 6 uker for pasienter som behandles med natalizumab intravenøst (IV) resulterer i en like god behandlingseffekt, med en signifikant reduksjon i sannsynlighet for å utvikle PML, sammenliknet med 4 ukers doseringsintervall. Et skifte fra 4 til 6 ukers behandlingsintervall innebærer omtrent 33% reduksjon i årlig behandlingskostnad, etter første behandlingsår. Pasientene i studien er behandlet med et 4 måneders doseringsintervall i minst 12 måneder før behandlingsintervallet endres til 6 uker. Selv om tilgjengelige data foreløpig er basert på IV er det ingen grunn til å tro at ikke det samme vil gjelde SC, da SC-formuleringen ble regulatorisk godkjent basert på ekvivalens med IV. Det pågår også en oppfølgingsstudie på subkutan formulering. Dataene fra NOVA studien forventes publisert i november 2021, men kan deles under konfidensialitet før den tid. Det søkes samtidig om en regulatorisk oppdatering av SmPC.

Vi foreslår altså at FHI oppdaterer sine kostnadseffektivitetsberegninger for natalizumab SC som sykdomsmodifiserende behandlinger for RRMS, da det forventes at disse dataene får betydelig innvirkning på kostnadseffektiviteten til natalizumab, både IV og SC. Kombinert med pristilbudet som foreligger og den rimeligere administrasjonsformen, antas det at SC-formuleringen vil være kostnadseffektiv i dagens praksis. Muligens også kostnadsbesparende, da det er nærliggende å tro at mange av pasientene som i dag behandles med natalizumab IV vil bytte over til subkutan behandling.

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.*

Per august 2021 har Biogen anslått at om lag 880 pasienter behandles med natalizumab IV som sykdomsmodifiserende behandling av RRMS i Norge. Biogen regner med at 40-50% av alle pasienter som behandles med natalizumab IV vil stå på natalizumab SC, ett år etter lansering.

I den hurtige metodevurderingen som ble gjennomført tidligere i år ble kostnadseffektiviteten til natalizumab SC beregnet opp mot både kladribin (Mavenclad) og rituximab. Biogen forstår det som at kladribin (Mavenclad) er hoved komparator og foreslår oppdatert beregning basert på dette. Nye pasienter som kan være aktuelle for behandling med natalizumab SC antas blant annet å være pasienter som ikke oppnår ønsket respons med kladribin (Mavenclad).

*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?)

Natalizumab SC antas å ha identisk effekt som natalizumab IV (Ref PK/PD studier). Det innebærer at natalizumab SC skal benyttes til behandling av pasienter med høyaktiv MS. Sikkerhets- og bivirkningsprofil er også identisk mellom natalizumab SC og IV.

Subkutan administrasjon medfører en betydelig redusert administrasjonstid sammenlignet med intravenøs administrasjon. For noen pasienter vil det være aktuelt å få natalizumab SC på sitt lokale legekontor istedenfor å måtte reise til nærmeste sykehus med natalizumab-infusjonsavdeling. Med forlenget doseintervall er det også vist signifikant reduksjon i sannsynlighet for å utvikle PML, sammenliknet med 4-ukers intervalldosering.

- | 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:

Forsøk med utvidet doseringsintervall for natalizumab varierer mellom 5-12 uker. Dette spennet ble for eksempel utforsket i RWE-studien TOUCH, mens NOVA-studien er gjort på ett spesifikk doseringsintervall hvor natalizumab er administrert hver 6 uke. Dette tilsvarer om lag 33% reduksjon i årlig behandlingskostnad etter første år på behandling. Vi forventer ikke at alle klinikere vil skifte til denne administrasjonsformen, eller at den passer for alle pasienter, men vi forventer at noen vil gjøre det, samt andre vil følge en mellomløsning. Vi foreslår derfor at FHI foretar en vurdering i samråd med kliniske eksperter om hvor utbredt de mener denne praksisen er/blir, og gjøre en gjennomsnittsberegning på hvor kostnadsbesparende dette blir på gruppenivå.

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:

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

Angi eventuelt hvilke og kommenter eventuelt behov for endringer:

Helsedirektoratets faglige retningslinjer for behandling av multippel sklerose:
<https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/multippel-sklerose/sykdomsmodulerende-behandling-av-aktiv-inflammatorisk-multippel-sklerose-ms#pasienter-med-aktiv-inflammatorisk-multippel-sklerose-ms-definert-som-nylig-klinisk-attakk-eller-pavisning-av-nye-lesjoner-ved-mr-bor-tilbys-sykdomsmodulerende-legemiddelbehandling-praktisk>

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?))

Multippel sklerose

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

Ifølge prioriteringsmeldingen skal sykdommens alvorlighetsgrad beregnes som absolutt prognosetap. Folkehelseinstituttet henviser i sin metodevurdering av natalizumab SC til alvorlighetsberegning for RRMS-pasienter som resulterer i absolutt prognosetap på ca. 32 gode leveår (QALYs). Det er å anse som svært alvorlig, da alt over 20 gode leveår antas å være i den alvorligste sykdomskategorien.

Forventet effekt

Natalizumab SC antas å ha identisk effekt og bivirkningsprofil som natalizumab IV

Sikkerhet og bivirkninger

Signifikant reduksjon i sannsynlighet for å utvikle PML ved 6 ukers doseringsintervall, sammenliknet med 4 ukers doseringsintervall.

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Basert på egne beregninger anslår Biogen at ca. 880 pasienter i Norge behandles med Tysabri IV. Anslaget er basert på informasjon fra helsepersonell om at enkelte pasienter behandles med utvidet doseringsintervall.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Med et forlenget doseringsintervall kombinert med pristilbudet som foreligger og den rimeligere administrasjonsformen, antas det at innføring av SC-formuleringen muligens vil være kostnadsbesparende, da det er nærliggende å tro at mange av pasientene som i dag behandles med natalizumab IV vil bytte over til SC behandling.

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

NOVA - Topplinje-resultater finnes i link: <https://investors.biogen.com/news-releases/news-release-details/biogen-announces-results-phase-3b-nova-study-evaluating-every> (Data kan deles på forespørsel under konfidensialitet frem til publikasjon).

DELIVER - Plavina et al. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26835603/>

REFINE - Trojano et al. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33821693/>

AFFIRM - Polman et al.
<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa044397?articleTools=true>

TOUCH - Zhovtis et al
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7010325/pdf/NEUROLOGY2018939926.pdf>

TOP - Butzkueven et al. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7279201/pdf/jnnp-2019-322326.pdf>

Dersom dere ikke har tilgang til publikasjonene kan vi oversende på forespørsel.

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

Biogen Norway AS

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

MT for natalizumab SC ble gitt i mars 2021.

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.)

Biogen er et internasjonalt bioteknologiselskap som utvikler og markedsfører legemidler innen forskjellige terapiområder.

Innspill til Nye metoder

Nye metoder samler innspill fra fagmiljøer i RHF-ene for å hjelpe Bestillerforum RHF med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på. Innspillene blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum RHF som også blir publisert på nyemetoder.no.

Det er behov for korte og konsise innspill fra fagpersoner med vekt på følgende spørsmål:

<i>Metode ID2021_124 Natalizumab (Tysabri) til behandling av relapserende remitterende multippel sklerose (RRMS), formulering til subkutan injeksjon</i>	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Ved Ahus behandler vi pt 107 pasienter med Tysabri. 37 av disse har forlenget intervall mellom dosene. Vi har god innsikt i forskningen som ligger til grunn for både forlenget doseintervall og subkutan administrasjon.
Er det klinisk behov for metoden?	Det er et betydelig behov for subkutan tysabri, da dette vil lette behandlingen for både pasienter og for sykehuset. Pasienter vil slippe å bruke en dag i måneden til behandling. Sykehuset har en stor utfordring med plass og personell til å administrere intravenøs behandling til personer med MS. Subkutan behandling vil frigjøre ett rom til annen virksomhet og en sykepleier halvannen dag hver uke. Dette har særskilt betydning under pandemien, både mtp muligheten til å opprettholde smittevern under andre infusjonsbehandlinger, og for å redusere presset på spesialisthelsetjenesten.
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Vi har som nevnt betydelig erfaring med forlenget doseintervall. Dette ble gitt til de fleste pasienter tidligere i pandemien, særlig før vaksinasjon. Mange pasienter er fornøyd med dette, men s andre opplever økning av MS-relatert fatigue før infusjonene. Vi har ikke hands-on erfaring med subkutan injeksjon av natalizumab, men har det fra andre MS-preparater (interferoner)
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Ja. I tillegg til grunner nevnt over har pandemien aktualisert behovet for et høyeffektivt MS-preparat som ikke er immunsuppressivt, særlig til pasienter som

	har risikofaktorer for alvorlig covid. Natalizumab er det eneste slike preparatet.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Ja
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Kjenner ingen andre som har MT for natalizumab, i hvert fall ikke for sc bruk. Patentet er så vidt jeg vet ikke utløpt.
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Trygve Holmøy har sammen med Lars Bø på vegne av Kompetansetjenesten for MS, og etter oppfordring fra Jan Frich, utarbeidet et forslag om å gi gruppeunntak for oppstart av natalizumab til pasienter med særskilte risikofaktorer for alvorlig forløp av covid. Anti-B-celleterapi som nå er mest brukt (rituksimab) gir 2-3 ganger økt risiko for alvorlig forløp. Subkutan injeksjon og forlengede doseintervaller av natalizumab vil begge være gunstige mtp å redusere eksposisjon og sykehuskontakt under pandemien.

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Trygve Holmøy Tormod Fladby	Seksjonsleder Avd. leder, nevroklinikken	Akershus Universitetssykehus

Samlet vurdering/prioritering (fylles ut av RHF-koordinator)

--

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_124

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Nasjonal faglig retningslinje for Multippel sklerose

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn: Hege Wang
E-post: hege.wang@helsedir.no
Tlf.: 92424455

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 2.1.2018 NEI ☐

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

Ingen endring av finansieringsansvar

Saksnummer 208-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_125 Interferon gamma-1b (Imukin) behandling ved Friedreichs ataksi (forslag)

Kort om metoden fra forslaget:

- Forslagsstillere er: Oslo Universitetssykehus
- Friedreich ataksi er en recessivt arvelig alvorlig progredierende ataksi som også kan gi komplikasjoner i form av bl.a. kardiomyopati, diabetes, syns- og hørselsaffeksjon.
- Det er ca. 30 pasienter med Friedreich ataksi i Norge. Ca. 7 pasienter har i flere år fått utskrevet Imukin, Interferon gamma-1b, off-label av egne primærleger og fått det refundert av Helfo.
- Det ble ikke funnet effekt på nevrologisk funksjon i den eneste større placebo-kontrollerte fase 3-studien som er gjennomført, og studien ble derfor avsluttet tidligere enn planlagt.
- Det finnes flere mindre ukontrollerte pasient-serier og case reports som antyder god effekt på nevrologiske symptomer, det er også beskrevet bedring av enkelte kardielle parametre i enkeltkasuistikker. Flere norske pasienter har brukt Imukin med god opplevd effekt, spesielt på opplevelse av energi og nevrologisk funksjon.
- Internasjonalt bruker noen pasienter interferon gamma-1b off-label for Friedreich ataksi (FRDA), men det er ikke etablert eller anbefalt behandling i noe land, og det er ikke registrert pågående studier.
- Finansieringsansvaret er overført til de regionale helseforetakene (H-resept). Det er nå pasientens behandlende sykehusleger som nå må kontinuere behandlingen.
- Det er rapportert noe ulik praksis for utskrivning mellom sykehus i Norge. Det er svært viktig at det tilstrebes et likeverdig og godt tilbud og praksis nasjonalt.
- Saken er behandlet i avdelingens fagråd for sjeldne sykdommer og ikke-etablerte behandlingsformer, og det er ønsket en metodevurdering fra Nye Metoder for å kunne få en samordnet praksis nasjonalt. Foreslått problemstilling: Er det indikasjon for refusjon gjennom H-reseptordningen for interferon-gamma 1b ved Friedreich ataksi i Norge?

Egnetthetsvurdering fra Statens legemiddelverk:

- Det finnes ingen sykdomsmodifiserende legemidler til behandling av FA som er vurdert eller gitt markedsføringstillatelse (MT) av EMA. Imukin har i dag kun MT til behandling av kronisk granulomatøs sykdom (CGD)*. Legemiddelverket har ikke identifisert at legemiddelmyndigheter i andre land/kontinenter har godkjent interferon gamma-1b til behandling av FA.
- Fra 01-02-2021 har Helsedirektoratet overført finansieringsansvaret til de regionale helseforetakene (H-resept).
- Dagens behandling for pasienter med FA består av støttebehandling med bl.a. fysioterapi og logopedi, samt behandling for bl.a. diabetes, hjerteaffeksjon, spastisitet, smerter og lungefunksjon.
- Det er ikke registrert noen pågående kliniske studier.
- En beregning av kostnader gir en årlig kostnad per pasient på om lag 228 000 – 458 000 NOK (maksimal AUP inkl. mva.). Data fra Reseptregisteret viser at gjennomsnittlig årlig kostnad per pasient var ca. 270 000 NOK i 2020.

NYE METODER

- Legemiddelverket støtter forslagsstiller i at det er behov for å avklare videre bruk av interferon gamma-1b til pasienter med FA i Norge for å sikre enhetlig praksis.
- Legemiddelverket mener at metoden ikke er egnet for en hurtig metodevurdering da det ikke foreligger tilstrekkelig relevant dokumentasjon. Den placebokontrollerte fase III-studien viste ikke effekt av interferon gamma-1b på noen av endepunktene, og ble avsluttet prematurt. Interferon gamma-1b har ikke MT og det er heller ikke søkt MT for behandling av FA.

*Denne indikasjonen er ikke metodevurdert i Nye metoder.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg (hele innspill vedlagt):

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Påvirker ingen Nasjonale faglige retningslinjer/krefthandlingsprogrammer.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 01.02.2021. Overført fra folketrygden, noe bruk på individuell stønad og bidragsordningen, sjelden sykdom.

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	Iselin Marie Wedding (lege)/ Mathias Toft (seksjonsleder)
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Nevrologisk avd., Oslo Universitetssykehus
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	uxwedi@ous-hf.no
Dato for innsending av forslag	13.09.21

Opplysninger om metoden som foreslås

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

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

Interferon gamma-1b (Imukin) ved Friedreich ataksi

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Friedreich ataksi er en recessivt arvelig alvorlig progredierende ataksi som også kan gi komplikasjoner i form av bl.a. kardiomyopati, diabetes, syns- og hørselsaffeksjon. Det finnes dessverre ikke kurativ behandling mot tilstanden, men ca. 7 norske Friedreich-pasienter har på eget initiativ i flere år fått utskrevet Imukin, Interferon gamma-1b, off-label av egne primærleger og fått det refundert av HELFO. Nå kreves imidlertid H-resept for refusjon, og det vil være pasientens behandlende sykehusleger som må kontinuere behandlingen. Det finnes flere mindre ukontrollerte pasient-serier og case reports som antyder god effekt på nevrologiske symptomer ved bruk av Imukin, det er også beskrevet bedring av enkelte kardielle parametre i enkeltkasuistikker. Imidlertid ble det ikke funnet effekt på nevrologisk funksjon i den eneste større placebo-kontrollerte fase 3-studien som er gjennomført, og studien ble derfor avsluttet tidligere enn planlagt (*Lynch et al., 2019*). Internasjonalt bruker noen pasienter interferon gamma-1b off-label for Friedreich ataksi (FRDA), men det er ikke etablert eller anbefalt behandling i noe land, og det er ikke registrert pågående studier på interferon gamma-1b ved FRDA på Clinical Trials nå.

På bakgrunn av manglende evidens fra større studier om effekt der den eneste kontrollerte studien var negativ, er vi usikre på indikasjonen for å skrive ut interferon gamma-1b med refusjon gjennom H-resept-ordningen. Dette har hittil ikke vært mulig ved OUS, men det er rapportert ulik praksis for utskrivning av interferon gamma-1b mellom sykehus i Norge. Saken er behandlet i avdelingens fagråd for sjeldne sykdommer og ikke-etablerte behandlingsformer, og det er ønsket en ønsker en metodevurdering fra Nye Metoder for å kunne få en samordnet praksis nasjonalt.

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

Friedreich ataksi er en alvorlig progredierende sykdom uten kurativ behandling. Noen norske pasienter har opplevd effekt av interferon gamma-1b, spesielt i form av opplevelse av bedre nevrologisk funksjon og økt energinivå, som har gitt en betydelig bedring av livskvalitet. Behandlingen er kostbar, og når refusjonsordningen gjennom HELFO frafalt, har flere pasienter måttet avslutte/reducere behandling som de har brukt over flere år. De opplever da betydelig forverring av funksjon, spes. økende fatigue, men også redusert nevrologisk funksjon og spesielt økende dysartri og dermed betydelig forverret livskvalitet.

Det er rapportert noe ulik praksis mellom sykehus der noen sykehus har skrevet ut Imukin med refusjon gjennom H-reseptordningen. Det er svært viktig at det tilstrebes et likeverdig og godt tilbud og praksis nasjonalt, og det vil derfor være viktig at metodevurderingen gjennomføres.

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.*

Er det indikasjon for refusjon gjennom H-reseptordningen for interferon-gamma 1b ved Friedreich ataksi i Norge? Som tidligere angitt finnes ingen annen etablert medikamentell behandling ved denne alvorlige tilstanden, og de aktuelle pasientene opplever betydelig bedring i funksjons- og energinivå under behandling. Små åpne studier og kasiustikker angir noen positive effekter, men dette gjenfinnes ikke i en større kontrollert studie, og det er ikke en etablert behandlingsform internasjonalt. Det er nå ulik praksis mellom sykehus, ønskelig med etablering av nasjonal praksis.

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

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

Det finnes dessverre ikke noe behandlingstilbud for Friedreich ataksi i dag, foruten støttebehandling med bl.a. fysioterapi og logopedi, samt symptomatisk behandling for bl.a. hjerteaffeksjon, diabetes, spastisitet, smerter og lungefunksjon.

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:

Interferon-gamma brukes hos enkelte pasienter internasjonalt off-label, det er ikke godkjent indikasjon i noe ved Friedreich ataksi i noe land som u.t. kjenner til. Det har også blitt brukt i studier (se under), men det er ikke registrert pågående studier på clinical Trials nå.

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:

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?))

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

Alvorlig progredierende neurologisk tilstand som vanligvis debuterer i barneår, med redusert forventet livslengde

Forventet effekt

Ikke funn av signifikante effekter på neurologiske funksjon i en større placebo-kontrollert studie, men i mindre åpne studier angitt effekt på neurologisk funksjon og muligens hjerteaffeksjon. Flere norske pasienter har imidlertid brukt Imukin med til dels svært god opplevd effekt, spesielt på opplevelse av energi og neurologisk funksjon.

Sikkerhet og bivirkninger

Imukin gir hos de fleste influensa-liknende bivirkninger på injeksjonsdagen og dagen etter. Dette beskrives mildt og håndteres med Paracetamol og ibuprofen. I preparat-omtalen i Felleskatalogen beskrives også gastrointestinalt besvær, økte leverenzymmer, nøytropeni, depresjon. Selv om ingen direkte kardiotoxiske effekt er påvist, kan pasienter med kjent hjertesykdom oppleve en akutt, begrenset eksaserbasjon av hjertesykdommen ved doser $\geq 250 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{dag}$. AV-blokk, hjerteinfarkt, hjertesvikt og takyarytmi er registrert som bivirkninger.

Pasientene i studiene har tolerert medikamentet godt uten alvorlige komplikasjoner, foruten ett dødsfall pga eosinofil kardiomyopati som ikke ble satt i sammenheng med medikamentet.

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Ca. 30 pas. har Friedreich ataksi i Norge.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

I den placebo-kontrollerte studien (Lynch et al, 2019) ble pasientene trappet opp til en dosering på $100 \text{ mcg}/\text{m}^2$ – tilsvarende 168 mcg 3 x/uke for en gj.snittspasient på 170 cm og 60 kg . Dette tilsvarer en kostnad på $29490 \text{ NOK}/\text{mnd}$ iht Felleskatalogen, tilsvarende ca. $353\,888/\text{år}$. Noen reduserte denne dosen på bakgrunn av bivirkninger, og kostnaden vil i så fall være noe lavere. Flere norske pasienter har titrert seg opp til en noe høyere dose for optimal opplevd effekt, som gir en noe høyere kostnad

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

[Randomized, double-blind, placebo-controlled study of interferon-γ 1b in Friedreich Ataxia.](#) Lynch DR, Hauser L, McCormick A, Wells M, Dong YN, McCormack S, Schadt K, Perlman S, Subramony SH, Mathews KD, Brocht A, Ball J, Perdok R, Grahm A, Vescio T, Sherman JW, Farmer JM. Ann Clin Transl Neurol. 2019 Feb 27;6(3):546-553. doi: 10.1002/acn3.731. eCollection 2019 Mar. PMID: 30911578

[Safety and efficacy of interferon γ in friedreich's ataxia.](#) Vavla M, D'Angelo MG, Arrigoni F, Toschi N, Peruzzo D, Gandossini S, Russo A, Diella E, Tirelli S, Salati R, Scarpazza P, Luffarelli R, Fortuni S, Rufini A, Condò I, Testi R, Martinuzzi A. Mov Disord. 2020 Feb;35(2):370-371. doi: 10.1002/mds.27979. Epub 2020 Jan 13. PMID: 31930551 No abstract available.

[Efficacy and Tolerability of Interferon Gamma in Treatment of Friedreich's Ataxia: Retrospective Study.](#) Yetkin MF, Gültekin M. Noro Psikiyatrs Ars. 2020 Sep 21;57(4):270-273. doi: 10.29399/npa.25047. eCollection 2020 Dec. PMID: 33354116

[Open-label pilot study of interferon gamma-1b in Friedreich ataxia.](#) Seyer L, Greeley N, Foerster D, Strawser C, Gelbard S, Dong Y, Schadt K, Cotticelli MG, Brocht A, Farmer J, Wilson RB, Lynch DR. Acta Neurol Scand. 2015 Jul;132(1):7-15. doi: 10.1111/ane.12337. Epub 2014 Oct 21. PMID: 25335475

[IFN-γ for Friedreich ataxia: present evidence.](#) Wells M, Seyer L, Schadt K, Lynch DR. Neurodegener Dis Manag. 2015 Dec;5(6):497-504. doi: 10.2217/nmt.15.52. Epub 2015 Dec 4. PMID: 26634868

[Interferon gamma may improve cardiac function in Friedreich's ataxia cardiomyopathy.](#) Wyller VB, Jacobsen K, Dahl MB, Nilsen H, Proske S, Horter T, Brun H. Int J Cardiol. 2016 Oct 15;221:376-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.06.288. Epub 2016 Jun 29. PMID: 27404709

[Interferon gamma upregulates frataxin and corrects the functional deficits in a Friedreich ataxia model.](#) Tomassini B, Arcuri G, Fortuni S, Sandi C, Ezzatizadeh V, Casali C, Condò I, Malisan F, Al-Mahdawi S, Pook M, Testi R. Hum Mol Genet. 2012 Jul 1;21(13):2855-61. doi: 10.1093/hmg/dds110. Epub 2012 Mar 23. PMID: 22447512

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

Clinigen

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

Imukin er allerede i salg og i bruk på andre indikasjoner. Godkjente indikasjoner for interferon gamma-1b i Norge er noen sjeldne immunsykdommer som kronisk granulomatøs sykdom, og i USA også for malign osteopetrose.

Imukin er ikke godkjent for Friedreich ataksi av noen instans, men har blitt brukt off-label av flere pasienter internasjonalt.

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.)

Forslagsstiller behandler pasienter med Friedrich ataksi som er fortvilet over at de ikke lenger får refundert denne behandlingen, forøvrig ingen andre bindinger.



Bestilling nr: ID2021_125

Tittel på bestillingen:

Interferon gamma-1b (Imukin) – Behandling ved Friedreich ataksi

Medisinsk effekt og nyhetsverdi:

Friedreichs ataksi (FA) er en alvorlig sykdom i nervesystemet, som progredierer over tid. FA rammer hovedsakelig sentrale sensoriske hjernekjerner og ryggmargens lange sensoriske baner. Sensoriske nerver er nerver som sender impulser fra sanseorganer til hjernen. I tillegg kan det oppstå ryggskjevhet (skoliose), diabetes og hjertesykdom (kardiomyopati). Sykdommen skyldes en arvelig feil i genet FTX på kromosom nr.9 (9q13), og medfører feil eller manglende dannelse av proteinet frataksin. Sykdommen er sjelden, men er den hyppigste form for arvelig ataksi i verden. Forslagsstiller oppgir at det er ca.30 pasienter med FA i Norge.

Det finnes ingen sykdomsmodifiserende legemidler til behandling av FA, som er vurdert eller gitt markedsføringstillatelse (MT) av det europeiske legemiddelverket (EMA). Det aktuelle legemiddelet, Imukin, har i dag kun MT til behandling av kronisk granulomatøs sykdom (CGD). Legemiddelverket har heller ikke identifisert at legemiddelmyndigheter i andre land/kontinenter har godkjent interferon gamma-1b til behandling av FA. Dagens behandling for pasienter med FA består av støttebehandling med bl.a. fysioterapi og logopedi, samt behandling for bl.a. diabetes, hjerteaffeksjon, spastisitet, smerter og lungefunksjon.

Det er funnet noe litteratur om behandlingen, og dette er godt oppsummert av forslagsstiller.

Forslagsstiller viser til en publisert placebo-kontrollert fase III-studie som ble avsluttet prematurt grunnet manglende effekt på nevrologisk funksjon (Lynch et al, 2019). Den aktuelle studien ble utført på 92 pasienter med FA mellom 10-25 år som ble randomisert 1:1 til å motta enten interferon gamma-1b eller placebo. Ved tidspunktet for den premature avslutningen viste resultatene fra studien ingen forskjell mellom behandlingsarmene for verken det primære endepunktet (Friedreich Ataxi Rating Scale) eller noen av de sekundære endepunktene.

Det er heller ikke registrert noen pågående studier av interferon gamma-1b til behandling av FA på clinicaltrials.com. Forslagsstiller viser til noen små åpne studier og kasuistikker som angir noen positive effekter, men at dette ikke gjenfinnes i den større kontrollerte studien. Behandling med interferon gamma-1b til behandling av FA er heller ikke en etablert behandlingsform internasjonalt.

Legemiddelkostnader (inkl. mva.)

Maks AUP inkl. mva. for interferon gamma-1b (Imukin) er 8 777,6 NOK for 6*0,5 ml (hetteglass). Hvert hetteglass inneholder 100 µg interferon gamma-1b og er til engangsbruk.

Det er ikke fastslått hvilken dose eller behandlingsvarighet som skal benyttes av interferon gamma-1b hos pasienter med FA, da det ikke foreligger MT eller anbefalt dosering. De nøyaktige kostnadene for en slik behandling er dermed ukjent.



For interferon gamma-1b til behandling av CGD er anbefalt dosering 1 injeksjon subkutant 3 ganger pr. uke, og doseres utfra kroppsoverflate (*Kroppsoverflate* $>0,5 \text{ m}^2$: $50 \mu\text{g}/\text{m}^2$ kroppsoverflate pr. injeksjon. *Kroppsoverflate* $\leq 0,5 \text{ m}^2$: $1,5 \mu\text{g}/\text{kg}$ kroppsvekt pr. injeksjon).

Forslagsstiller viser til at i den placebo-kontrollerte studien (Lynch et al, 2019) ble pasientene trappet opp til en dosering på $100 \text{ mcg}/\text{m}^2$ – tilsvarende 168 mcg 3 x/uke for en gjennomsnittspasient på 170 cm og 60 kg.

Basert på dette kan det antas at pasientene vil bruke 1-2 hetteglass 3 x/uke, tilsvarende en årlig kostnad per pasient på om lag 228 000 – 458 000 NOK (maksimal AUP inkl. mva.).

Data fra Reseptregisteret viser at gjennomsnittlig årlig kostnad per pasient var ca. 270 000 NOK i 2020.

Finansieringsordning:

Sykehus

Regulatorisk status for markedsføringstillatelse (MT):

Interferon gamma 1b (Imukin) fikk MT i 1993 (nasjonal prosedyre) til behandling av CGD. Bruk av Interferon gamma 1b til behandling av FA er off-label. Det er ikke kjent at noen produsenter av interferon gamma-1b er i prosess for å søke markedsføringstillatelse for denne indikasjonen.

Leveringstid:

Legemiddelverkets vurdering av bestillingens relevans/egnethet:

Bakgrunn/forslag:

Forslagsstiller viser til at ca. 7 pasienter i Norge med FA på eget initiativ i flere år har fått utskrevet interferon gamma-1b av egne primærleger og fått det refundert av HELFO. Fra 01-02-2021 har Helsedirektoratet overført finansieringsansvaret til de regionale helseforetakene (H-resept). Det vil følgelig være pasientens behandlende sykehusleger som må kontinuere behandlingen.

Forslagsstiller forteller at: «*noen norske pasienter har opplevd effekt av interferon gamma-1b, spesielt i form av opplevelse av bedre nevrologisk funksjon og økt energinivå, som har gitt en betydelig bedring av livskvalitet*». Det påpekes også i forslaget at behandlingen er kostbar, og når refusjonsordningen gjennom HELFO frafalt, har flere pasienter måttet avslutte/reducere behandling som de har brukt over flere år. Videre beskrives det at det er rapportert noe ulik praksis mellom sykehus i forbindelse med å refusjon gjennom H-reseptordningen. Forslagsstiller påpeker følgelig at det er svært viktig at det tilstrebes et likeverdig og godt tilbud og praksis nasjonalt, og at det vil derfor være viktig at en metodevurdering gjennomføres.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket støtter forslagsstiller i at det er behov for å avklare videre bruk av interferon gamma-1b til pasienter med FA i Norge for å sikre enhetlig praksis.

Legemiddelverket mener imidlertid at metoden ikke er egnet for en hurtig metodevurdering da det ikke foreligger tilstrekkelig relevant dokumentasjon; Den placebokontrollerte fase III-studien viste ikke effekt av interferon gamma-1b på noen av endepunktene, og ble avsluttet prematurlt. Interferon gamma-1b har ikke MT og det er heller ikke søkt MT for behandling av FA.



Ref.

Preparatomtale Imukin (interferon gamma-1b), lastet ned 13.10.2021

www.legemiddelsok.no

Randomized, double-blind, placebo-controlled study of interferon- γ 1b in Friedreich Ataxia. Lynch DR, Hauser L, McCormick A, Wells M, Dong YN, McCormack S, Schadt K, Perlman S, Subramony SH, Mathews KD, Brocht A, Ball J, Perdok R, Grahn A, Vescio T, Sherman JW, Farmer JM. Ann Clin Transl Neurol. 2019 Feb 27;6(3):546-553. doi: 10.1002/acn3.731. eCollection 2019 Mar. PMID: 30911578

Safety and efficacy of interferon γ in friedreich's ataxia. Vavla M, D'Angelo MG, Arrigoni F, Toschi N, Peruzzo D, Gandossini S, Russo A, Diella E, Tirelli S, Salati R, Scarpazza P, Luffarelli R, Fortuni S, Rufini A, Condò I, Testi R, Martinuzzi A. Mov Disord. 2020 Feb;35(2):370-371. doi: 10.1002/mds.27979. Epub 2020 Jan 13. PMID: 31930551 No abstract available.

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_125

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:

E-post:

Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.2.2021 NEI ☐

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

Overført fra folketrygden, noe bruk på individuell stønad og bidragsordningen, sjelden sykdom

Saksnummer 209-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_128 Atezolizumab (Tecentriq) for adjuvant behandling av ikke-småcellet lungekreft (Metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Indikasjonsutvidelse. Foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA. Under vurdering hos EMA og FDA.
- Legemiddelform: konsentrat til infusjonsvæske.
- Atezolizumab er et Fc-modifisert, humanisert immunoglobulin G1 (IgG1) monoklonalt antistoff.
- 3195 nye tilfeller av lungekreft registrert i 2019. Median alder ved diagnostetidspunkt er 71 år, og fem års relativ overlevelse er 29% for kvinner og nær 23% for menn (2019).
- Ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) utgjør 80-85% av tilfellene av lungekreft.
- Dagens behandling: kirurgi eller stråleterapi kan gi helbredelse ved NSCLC i stadium I-III.
- Identifisert en fase III studie som er estimert avsluttet desember 2021.
- Beslutningsforum for nye metoder har tidligere innført virkestoffet til NSCLC, men da til andre pasientpopulasjoner eller i kombinasjon med andre legemidler.
- Legemiddelverket foreslår en hurtig metodevurdering.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg (hele innspill vedlagt):

Helse Vest RHF: (Hele innspillet vedlagt)

Innspill fra fagmiljø: Det er klinisk behov for metoden og den bør prioriteres for metodevurdering, men avvente data for langtidsoverlevelse.

Samlet vurdering/anbefaling: Metodevurdering er ønsket når langtidsdata foreligger.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom kan påvirkes. Ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 01.05.2017.

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Atezolizumab (Tecentriq) for adjuvant behandling av ikke-småcellet lungekreft

1.1 Oppsummering*

Metoden omfatter en indikasjonutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) og US Food and Drug Administration (FDA) (1).

1.2 Kort om metoden	1.3 Metodetype	1.5 Finansieringsansvar	1.6 Fagområde
ATC-kode: L01XC32 Virkestoffnavn: Atezolizumab Handelsnavn: Tecentriq Legemiddelform: Konsentrat til infusjonsvæske (IV) MT-søker/innehaver: Roche (1)	☒ Legemiddel ☐ Annet 1.4 Tag (merknad) ☐ Vaksine ☐ Genterapi ☐ Medisinsk stråling ☐ Companion diagnostics ☐ Annet:	☒ Spesialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd: blåresept ☐ Kommune ☐ Annet:	Kreftsykdommer
1.7 Bestillingsanbefaling	1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering		
Metodevurderinger ☐ Fullstendig metodevurdering ☒ Hurtig metodevurdering (CUA) ☐ Forenklet vurdering ☐ Avvente bestilling ☐ Ingen metodevurdering	☒ Klinisk effekt relativ til komparator ☒ Sikkerhet relativ til komparator ☒ Kostnader / Ressursbruk ☒ Kostnadseffektivitet ☐ Juridiske konsekvenser ☐ Etske vurderinger ☐ Organisatoriske konsekvenser ☐ Annet		

Folkehelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarsling. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Et metodevarsel er ingen vurdering av metoden. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. Metodevarsler som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres på nyemetoder.no. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Om MedNytt](https://om.mednytt.no).

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Lungekreft er den nest hyppigste kreftformen hos menn og den tredje hyppigste kreftformen hos kvinner i Norge, og utgjør rundt 9 % av alle nye tilfeller av kreft (2). Lungekreft deles inn i småcellet (SCLC), som utgjør cirka 15 % av lungekrefttilfellene, og ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) om utgjør 80-85 % av tilfellene (3).

I 2019 ble 3195 nye tilfeller av lungekreft registrert. Median alder på diagnosetidspunktet er 71 år for begge kjønn. Fem års relativ overlevelse er 29 % for kvinner og nær 23 % for menn i 2019 (2). Årsaken til at så få overlever, er ofte at lungekreft oppdages sent og at mange derfor kun tilbys lindrende behandling. Det er vist en tydelig årsakssammenheng mellom røyking og utvikling av lungekreft (4). Om lag 70 % av alle pasienter med NSCLC blir diagnostisert i et sykdomsstadium der kurativ behandling ikke er mulig, enten fordi sykdommen er langt fremskredet (40 % i stadium IV ved diagnose) eller grunnet tilstedeværelse av negative prognostiske faktorer (30%) (3).

Det er usikkert hvor mange norske pasienter som vil være aktuelle for metoden. Utvidet indikasjon antas å gjelde adjuvant behandling (behandling etter operasjon) av voksne pasienter med NSCLC i stadium IB-IIIa. Kurativ kirurgisk behandling tilbys pasienter i stadiene I-III, som tåler og ønsker det. I 2019 var det kun 22 % som ble operert, noe som skyldes at pasienter enten er for syke til å tåle en operasjon, at de i stedet får stereotaktisk kurativ bestråling, eller at de avslår behandling (2).

Dagens behandling

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom, oppdatert i 2021, beskriver norske retningslinjer for behandling av NSCLC (3).

Kirurgi eller stråleterapi kan gi helbredelse ved NSCLC i stadium I-III. I stadium I anbefales kirurgi alene, for medisinsk inoperable pasienter er kurativ strålebehandling et alternativ. I stadium II kombineres kirurgi med adjuvant kjemoterapi hos pasienter under 70 år. Medisinsk inoperable pasienter i stadium II kan få strålebehandling, eventuelt kombinert med kjemoterapi. Stadium III er en heterogen gruppe der best mulig behandling differensieres i forhold til T- og N-stadium. Kurativ eller ikke-kurativ behandlingsintensjon må vurderes i forhold til definerte prognostiske faktorer (3).

Virkningsmekanisme

Atezolizumab er et Fc-modifisert, humanisert immunoglobulin G1 (IgG1) monoklonalt antistoff som binder seg direkte til PD-L1 og blokkerer både PD-1- og B7.1-reseptorer. Dette stopper den PD-L1/PD-1-medierte hemmingen av immunresponsen, inkludert reaktivering av antitumor immunrespons, uten å indusere antistoffavhengig cellulær cytotoxicitet (5).

Tidligere godkjent indikasjon

Atezolizumab har fra tidligere indikasjon for behandling av en rekke andre kreftformer inkludert NSCLC, se preparatomtale for mer informasjon (5).

Mulig indikasjon

Adjuvant behandling ved NSCLC stadium IB-IIIa (1).

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

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

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst en randomisert, kontrollert, multisenter, åpen klinisk fase III-studie

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Patients ≥18 years with completely resected stage IB-IIIa NSCLC, eligible to receive a cisplatin-based chemotherapy regimen, and who had not received prior systemic chemotherapy (n= 1 280)	Enrollment phase: 4 21-day cycles of adjuvant cisplatin-based chemotherapy Randomization phase: Atezolizumab 1200 mg IV every 3 weeks for 16 21-day cycles	Enrollment phase: 4 21-day cycles of adjuvant cisplatin-based chemotherapy Randomization phase: best supportive care	Disease-Free Survival (DFS) Important secondary outcome measures: Overall survival (OS), safety	NCT02486718 Fase 3	Pågående Estimert avsluttet desember 2021

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Det foreligger flere nasjonale metodevurderinger for virkestoffet ved NSCLC, men for andre pasientpopulasjoner eller i kombinasjon med andre legemidler. Se NyeMetoder for status: 1. ID2016_045 Beslutning februar 2018: Atezolizumab (Tecentriq) kan innføres til behandling av lokalavansert eller metastatisk PD-L1 positiv ikke-småcellet lungekreft – etter tidligere behandling med kjemoterapi. 2. ID2019_051 Beslutning mars 2020: Atezolizumab (Tecentriq) kan innføres til behandling av PD-L1 negativ ikke-småcellet lungekreft til pasienter med plateepitelkarsinom og som tidligere har mottatt kjemoterapi. 3. ID2018_031 Beslutning sept 2020: innført for kombinasjonsbehandling med bevacizumab, paklitaksel og carboplatin til pasienter med ikke-småcellet lungekreft som har EGFR-mutasjon eller er ALK-positive og som ikke lenger har nytte av målrettet behandling 4. ID2019_036 : Forenklet vurdering hos SLV pågår, bestilling: Førstelinjebehandling i kombinasjon med nab-paklitaksel og karboplatin av metastatisk, ikke-plateepitel, ikke-småcellet lungekreft.
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Det pågår minst en relevant internasjonal metodevurdering (6).
Metodevarsel	- Det finnes minst ett relevant metodevarsel (1,7).

4. Referanser

1. Atezolizumab. Specialist Pharmacy Service, NHS. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/atezolizumab/>
2. Årsrapport 2019 med resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for lungekreft. Oslo: Kreftregisteret, 2020. Tilgjengelig fra: <https://www.kreftregisteret.no/globalassets/publikasjoner-og-rapporter/arsrapporter/publisert-2020/arsrapport-2019-nasjonalt-kvalitetsregister-for-lungekreft.pdf>
3. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom. Oslo: Helsedirektoratet; 2021. IS-2994. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/lungekreft-mesoteliom-og-thymom-handlingsprogram>
4. Lungekreft. Kreftforeningen. Tilgjengelig fra: <https://kreftforeningen.no/om-kreft/kreftformer/lungekreft/>
5. Preparatomtale Atezolizumab. Statens Legemiddelverk. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_no.pdf
6. Atezolizumab for adjuvant treatment of resected non-small-cell lung cancer (ID3852) [nettdokument]. Manchester, UK: National Institute for Health and Care Excellence. In development (GID-TA10751). [oppdatert 23. mars 2021; lest 05. august 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10751/documents>
7. Atezolizumab for resected non-small cell lung cancer – adjuvant. Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2020. Health Technology Briefing NIHRIO ID: 12762. Tilgjengelig fra: <https://www.io.nihr.ac.uk/report/atezolizumab-for-resected-non-small-cell-lung-cancer-adjuvant/>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
08.10.2021	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden
*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no . Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.	

Innspill til Nye metoder

Nye metoder samler innspill fra fagmiljøer i RHF-ene for å hjelpe Bestillerforum RHF med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på. Innspillene blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum RHF som også blir publisert på nyemetoder.no.

Det er behov for korte og konsise innspill fra fagpersoner med vekt på følgende spørsmål:

Metode ID2021_128 Atezolizumab (Tecentriq) for adjuvant behandling av ikke-småcellet lungekreft	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Kjenner til at studien er aktiv men ikke rekruttering.
Er det klinisk behov for metoden?	Det er et klar udekket behov
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Ikke til aktuell pasientgruppe? men har god erfaring til lungekreft pas. som behandles palliativt.
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Ja, IMpower010 viste en sykdomsfri overlevelsesfordel med atezolizumab kontra best støttende behandling etter adjuvant kjemoterapi hos pasienter med resekt stadium II-IIIa NSCLC, med noe store fordel i undergruppen hvis svulster uttrykte PD-L1 på 1% eller mer av tumorceller. Felip E, et al Lancet. 2021 Oct 9;398(10308):1344-1357
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Ja. IMpower010. Felip E, et al; IMpower010 Investigators. a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2021 Oct 9;398(10308):1344-1357
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Ingen spesielle
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Avventer data på langtidsoverlevelse. Atezolizumab etter adjuvant kjemoterapi er et lovende behandlingsalternativ for pasienter med resekt tidlig stadium NSCLC



Felip E et al The Lancet october 2021

Vedlegg:

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Tesfaye Madebo	Overlege, PhD	Lungeavdelingen Stavanger universitetssjukehus Helse Stavanger HF

Samlet vurdering/prioritering (fylles ut av RHF-koordinator)

Metodevurdering er ønsket når langtidsdata foreligger.

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_128

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom (14.04.2021)

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn: Seniorrådgiver Borghild Svorken
E-post: borghild.svorken@helsedir.no
Tlf.: 98822164

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.5. 2017 NEI ☐

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

Overført fra folketrygden

Saksnummer 210-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_129 Crizotinib (Xalkori) til behandling av residiverende eller refraktær ALK-positiv anaplastisk storcellet lymfom, og til behandling av ikke-resektabel, tilbakevendende eller refraktær ALK-positiv inflammatorisk myofibroblasttumor hos barn fra og med 6 år til 18 år (Metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Indikasjonsutvidelse. Fått MT i USA og er under vurdering hos EMA.
- Legemiddelform: kapsler.
- Crizotinib virker selektivt veksthemmende og induserer kontrollert celledød i tumorcellelinjer med ALK-fusjoner eller økt ALK-uttrykk.
- Anaplastisk storcellet lymfom er en rasktvoksende og aggressiv sykdom med hyppig forekomst av tilbakefall etter behandling.
- I Norge er det antagelig ca. 2 barn og unge som rammes av sykdommen årlig.
- Identifisert to kliniske studier. En fase II/III som var estimert avsluttet mars 2021 (kan ikke se at resultater er publisert), og en fase I/II studie som er avsluttet og hvor publikasjon foreligger.
- Beslutningsforum for nye metoder har tidligere innført virkestoffet til andre indikasjoner ([ID2017_041](#), [ID2017_090](#), [ID2017_091](#)).
- Legemiddelverket foreslår en forenklet metodevurdering.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg (hele innspill vedlagt):

Helse Vest RHF: (Hele innspillet vedlagt)

Innspill fra fagmiljø: Bruker metoden for beskrevne indikasjoner i utstrakt grad, men da som off-label etter søknad til fagdirektør i hjemmehørende helseforetak. Metoden er godt tolerert og effektivt et overfall av pasientene den er benyttet. Pasientpopulasjonen er imidlertid svært liten, slik at alle i Norge vil ha begrenset kunnskap/erfaring med metoden. Det er klinisk behov for metoden og den bør prioriteres for metodevurdering da en eventuell beslutning om innføring vil sikre lik tilgang uavhengig av hvor pasienten er hjemmehørende. Basert på nasjonale og internasjonale kasuistikker, er Crizotinib svært effektiv ved indikasjonene som metoden omhandler.

Samlet vurdering/anbefaling: Metodevurdering anbefales.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Midt Norge RHF: (Hele innspillet vedlagt)

Innspill fra fagmiljø: Det er klinisk behov for metoden. Viktig at moderne målrettet behandling gjøres lett tilgjengelig også for barn.

Samlet vurdering/anbefaling: Dersom det er tilstrekkelig dokumentasjon anbefales en hurtig metodevurdering med en kost-nytte vurdering.

NYE METODER

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft hos barn kan påvirkes. Ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 01.05.2017 (overført fra Folketrygden).

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Crizotinib (Xalkori) til behandling av residiverende eller refraktær ALK-positiv anaplastisk storcellet lymfom, og til behandling av ikke-resektabel, tilbakevendende eller refraktær ALK-positiv inflammatorisk myofibroblasttumor hos barn fra og med 6 år til 18 år

1.1 Oppsummering*

Metoden omfatter en indikasjonutvidelse. Metoden har fått MT i USA og er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) (1,2).

1.2 Kort om metoden	1.3 Metodetype	1.5 Finansieringsansvar	1.6 Fagområde
ATC-kode: L01ED01 Virkestoffnavn: Crizotinib Handelsnavn: Xalkori Legemiddelform: Harde kapsler MT-søker/innehaver: Pfizer Ltd (1)	☒ Legemiddel ☐ Annet: <i>diagnostikk/tester/medisinsk utstyr, prosedyre/organisatoriske tiltak</i> 1.4 Tag (merkna) ☐ Vaksine ☐ Genterapi ☐ Medisinsk stråling ☐ Companion diagnostics ☐ Annet:	☒ Specialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd: blåresept ☐ Kommune ☐ Annet:	Kreftsykdommer; Blod-beinmargs- og lymfekreft
1.7 Bestillingsanbefaling	1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering		
Metodevurderinger ☐ Fullstendig metodevurdering ☐ Hurtig metodevurdering (CUA) ☒ Forenklet vurdering ☐ Avvente bestilling ☐ Ingen metodevurdering Kommentar:	☒ Klinisk effekt relativ til komparator ☒ Sikkerhet relativ til komparator ☒ Kostnader / Ressursbruk ☐ Kostnadseffektivitet Kommentar:		
	☐ Juridiske konsekvenser ☐ Ethiske vurderinger ☐ Organisatoriske konsekvenser ☐ Annet		

Folkehelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarslings. Metodevarslings skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Et metodevarsel er ingen vurdering av metoden. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. Metodevarsler som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres på nynetoder.no. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Om MedNytt](https://om.mednutt.no).

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Lymfom (lymfekreft) er den vanligste formen for kreft i blod- og lymfesystemet. Den deles inn i to hovedgrupper: Hodgkins lymfom (HL) og non-Hodgkins lymfom (NHL), som videre deles inn i mer enn 30 undergrupper med ulik behandling og prognose. Non-Hodgkin lymfom er systemisk og kan oppstå i kroppens lymfeceller overalt i kroppen. Anaplastisk storcellet lymfom (ALCL) tilhører undergruppen av T-/NK-cellelymfomer (T-NHL) og er en rasktvoksende og aggressiv sykdom med hyppig forekomst av tilbakefall etter behandling. ALCL oppstår når T-celler (også kjent som T-lymfocytter) blir unormal. ALCL deles inn i undergruppene kutan og systemisk ALCL (sALCL), og kan videre skilles ut ifra om kreftcellene har ALK-protein på celleoverflaten (ALK+) eller ikke. Symptomer ved ALK+ALCL inkluderer B-symptomer (nattesvette, feber og vektapp) og kan videre variere avhengig av utbredelsen av metastaser (1,4). I 2019 var det 28 barn og unge (0–17 år) som fikk diagnosen lymfom i Norge, hvorav 10 ble diagnostisert med NHL. Ca. 15% av alle NHL hos barn er perifere T-celle NHL inkludert ALCL (> 90 % av T-NHL) (4,5). I Norge er det antagelig ca. 2 barn og unge rammet av sykdommen årlig.

Bløtvevssvulster er svulster, både benigne og maligne, som vokser ut fra forskjellige typer binde- og støttevev. De maligne bløtvevssvulstene kalles sarkomer. Inflammatorisk myofibroblastisk svulst (IMT) er en sjelden og som oftest godartet type bløtvevssvulst. Imidlertid kan IMT invadere nærliggende vev og kan til slutt vokse i veien for viktige organer som lunger eller i svært sjeldne tilfeller spre seg til fjerne organer. Selv om sarkom opptre sjeldnere hos barn enn hos voksne, er de likevel den mest vanligste formen for solid, malign svulst utenfor sentralnervesystemet i barnealder (1,7). Bløtvevsarkom kan gi smerter hvis andre strukturer presses på grunnnet tumors lokalisasjon. Vanligvis gir den sjelden uttalte symptomer og oppdages ofte tilfeldig grunnnet tumors størrelse. Allmenn sykdomsfølelse og vektapp forekommer hyppigere ved avansert sykdom. I Norge er ca. 140 barn som får diagnosen kreft hvert år, og 9,5 % av barna som får en kreftdiagnose har sarkom. Bløtvevsarkom er hyppigst og forekommer hos 6 % av de kreftsyke barna (7,8). Det er uklart hvor mange av disse som er aktuelle for metoden.

Dagens behandling

I Norge behandles ALCL hos barn etter den internasjonale protokollen ALCL99. Standardarmen i protokollen (ingen randomisering) brukes nå som «best available treatment». Kombinert intratekal og systemisk cytostatikabehandling som inkluderer deksametason, cyklofosamid, cytarabin, ifosfamid, methotrexat, etoposide og doksorubicin, ingen randomisering. Behandlingsintensiteten tilpasses sykdomsutbredelsen (stadium). Stråling inngår ikke. En ny europeisk behandlingsprotokoll for ALCL er i avsluttende planleggingsfase, men det er usikkert om Norge vil kunne delta aktivt i denne. Ved tilbakefall av ALCL må behandlingen individualiseres, etter nasjonal og eventuelt internasjonal diskusjon (5).

Sarkom i barnealder utredes og behandles i henhold til internasjonale protokoller som krever samtykke fra foreldrene (5). De mest vanlige behandlingsmetodene ved bløtvevsarkom er operasjon, strålebehandling og kjemoterapi. Valg av behandling er avhengig av pasientens almenntilstand, alder, histologisk undergruppe, tidligere organotoksisitet og utbredelsen av metastaser (8).

Virkningsmekanisme

Crizotinib er en selektiv lavmolekylær hemmer av ALK-reseptor tyrosinkinase (RTK) og dens onkogene varianter (dvs. ALK-fusjoner og utvalgte ALK-mutasjoner). Den virker selektivt veksthemmende og induserer kontrollert celledød i tumorcellelinjer med ALK-fusjoner eller økt ALK-uttrykk. Crizotinib er i tillegg en hemmer av hepatocyttevekstfaktor-reseptor (HGFR, c-Met) RTK, ROS1 (c-ros) og Recepteur d'Origine Nantais (RON) RTK (6).

Tidligere godkjent indikasjon

Monoterapi til førstelinjebehandling av voksne med anaplastisk lymfomkinase (ALK)-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC).
Monoterapi til behandling av voksne med tidligere behandlet anaplastisk lymfomkinase (ALK)-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC).
Monoterapi til behandling av voksne med ROS1-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC).

Mulig indikasjon

Treatment of paediatric patients (age ≥6 years-old <18 years-old) with relapsed or refractory systemic ALK-positive ALCL and with unresectable, recurrent, or refractory ALK-positive IMT (2).

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

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

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst en klinisk studie [åpent, uten kontrollgruppe]

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter (<18 år) med ikke-resektabel, residivert eller refraktær IMT (Estimert N= 25)	Crizotinib	Ingen	Total responsrate	NCT03874273 Fase 2 & 3	Estimert avsluttet mars 2021
Pasienter (1-21 år) med residiverte eller refraktære solide svulster eller ALCL (N= 122)	Crizotinib	Ingen	Maksimal tolerert dose Farmakokinetikk	NCT00939770 Fase 1 & 2	Avsluttet. Publikasjon foreligger (9,10)

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Crizotinib, men med andre indikasjoner er foreslått til nasjonal vurdering (for status se NyeMetoder ID2017_041 , ID2017_90 og ID2017_091). - Andre behandlingsmetoder som omfatter indikasjonen anaplastisk storcellet lymfom er foreslått til nasjonal metodevurdering (for status se Nye metoder ID2014_002 og ID2019_114)
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Ingen relevante identifisert
Metodevarsel	- Det foreligger minst et relevant metodevarsel (1,3).

4. Referanser

1. Crizotinib: Xalkori · ALK-positive anaplastic large cell lymphoma - second line or greater [nettdokument]. Specialist Pharmacy Service, NHS. [oppdatert januar 2021; lest 06. august 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/crizotinib/>
2. Minutes of the CHMP meeting 21-24 June 2021, EMA/CHMP/442451/2021 [Publisert 09. August 2021; lest 03. September 2021]. Tilgjengelig fra: [Committee for medicinal products for human use \(CHMP\) minutes for the meeting 21-24 June 2021 \(europa.eu\)](#)
3. [Crizotinib for paediatric ALK-positive anaplastic large cell lymphoma or inflammatory myofibroblastic tumour](#). Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2021. Health Technology Briefing NIHRIO ID: 30531.
4. [Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft hos barn \(helsedirektoratet.no\)](#) Oslo: Helsedirektoratet, 2021. IS-2999.
5. [arsrapport-2019-nasjonalt-kvalitetsregister-for-barnekreft.pdf \(kreftregisteret.no\)](#). Oslo: Kreftregisteret, 2020. ISBN 978-82-473-0081-7. [lest 03. september 2021].
6. Preparatomtale Xalkori, EMA. [oppdatert 21.07.2021; lest 06. september 2021]. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xalkori-epar-product-information_no.pdf
7. [Årsrapport 2019 Resultater og forbedringstiltak fra Kvalitetsregister for sarkom](#) Oslo: Kreftregisteret, 2020. ISBN 978-82-473-0089-3. [lest 03. september 2021].
8. [Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av sarkom \(helsedirektoratet.no\)](#) Oslo: Helsedirektoratet, 2018. IS-2697.
9. Balis, Frank M., et al. "First-dose and steady-state pharmacokinetics of orally administered crizotinib in children with solid tumors: a report on ADVL0912 from the Children's Oncology Group Phase 1/Pilot Consortium." Cancer chemotherapy and pharmacology 79.1 (2017): 181-187.
10. Mossé, Yael P., et al. "Safety and activity of crizotinib for paediatric patients with refractory solid tumours or anaplastic large-cell lymphoma: a Children's Oncology Group phase 1 consortium study." The lancet oncology 14.6 (2013): 472-480.

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
08.10.2021	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

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

Innspill til Nye metoder

Nye metoder samler innspill fra fagmiljøer i RHF-ene for å hjelpe Bestillerforum RHF med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på. Innspillene blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum RHF som også blir publisert på nyemetoder.no.

Det er behov for korte og konsise innspill fra fagpersoner med vekt på følgende spørsmål:

Metode: ID2021_129 Crizotinib (Xalkori) til behandling av residiverende eller refrakt ALK-positiv anaplastisk storcellet lymfom, og til behandling av ikke-resektbar, tilbakevendende eller refraktær ALK-positiv inflammatorisk myofibroblasttumor hos barn fra og med 6 år til 18 år	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Vi og andre barneonkologiske avdelinger bruker metoden for beskrevne indikasjoner i utstrakt grad, men da som off-label etter søknad til Fagdirektør i hjemmehørende helseforetak. Metoden er godt tolerert og effektivt et overfall av pasientene den er benyttet. Pasientpopulasjonen er imidlertid svært liten, slik at alle i Norge vil ha begrenset kunnskap/erfaring med metoden.
Er det klinisk behov for metoden?	Ja, dersom den besluttes innført vil det sikre lik tilgang uavhengig av hvor pasienten er hjemmehørende. Slik det er nå (med individuell søknad/godkjenning), vil det ikke nødvendigvis være slik.
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	På Haukeland har vi behandlet 1 pasient med IMT med medikamentet, og vi er kjent med 2 andre pasienter på andre helseforetak de siste årene. I tillegg kjenner vi til flere pasienter med ALCL hjemmehørende i andre helseforetak som har blitt behandlet med Crizotinib i en refraktær/tilbakevendende situasjon, gjennom nasjonale faggrupper.
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Ja, se pkt 2. Vil bidra til å sikre lik tilgang til behandling for en svært liten/sjelden pasientgruppe.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Ja, det finnes ingen randomiserte studier, men flere case series. Dette vil være tilfellet for de fleste lignende metoder for refraktær/tilbakevendende kreftsykdom hos barn. Da vil antallet på lands- og Europa-basis

	være så lite at det aldri vil la seg gjøre med randomiserte studier for denne pasientpopulasjonen. Metodevurderingen må derfor baseres på relativt små case series.
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	For IMT er det svært få andre medikamenter som har vist seg effektive, dersom sykdommen ikke er operabel. For ALCL hos barn er behandling for sent residiverende sykdom vanligvis Vinblastin monoterapi, men for tidlig residiverende sykdom eller refraktær (primær eller residiverende) sykdom har kjemoterapi begrenset effekt og man vil ofte ønske å legge til ALK-hemmer.
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Det er ingen tvil, basert på nasjonale og internasjonale kasuistikker, at Crizotinib er svært effektiv ved indikasjonene som metoden omhandler. Det er viktig å sikre barn lik tilgang til nye, lovende medikamenter, og derfor er det helt nødvendig at også medikamenter med pediatrik indikasjon gjennomgår metodevurdering, selv om pasientpopulasjonen er svært liten.

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Maria Winther Gunnes	Overlege	Barne- og Ungdomsklinikken Haukeland universitetsjukehus Helse Bergen HF

Samlet vurdering/prioritering (fylles ut av RHF-koordinator)

Metodevurdering anbefales.

Innspill til Nye metoder

Nye metoder samler innspill fra fagmiljøer i RHF-ene for å hjelpe Bestillerforum RHF med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på. Innspillene blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum RHF som også blir publisert på nyemetoder.no.

Det er behov for korte og konsise innspill fra fagpersoner med vekt på følgende spørsmål:

Metode ID2021_129 Crizotinib (Xalkori) til behandling av residiverende eller refraktær ALK-positiv anaplastisk storcellet lymfom, og til behandling av ikke-resektebar, tilbakevendende eller refraktær ALK-positiv inflammatorisk myofibroblasttumor hos barn fra og med 6 år til 18 år	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Erfaring med ett barn som har fått crizotinib for en malign ALK+ IMT lokalisert nær og inn i trachea/hø.hovedbronkus
Er det klinisk behov for metoden?	Ut fra litteratur og erfaring med en pasient anbefales vurdering for indikasjonsutvidelse
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	SE over
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Anbefales. Bemerk at slike pasienter <18 år er svært sjeldne.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Usikkert, men antar det.
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Usikker.
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Økende fokus og økende rapporter på målrettet terapi i kreftbehandling. Viktig at moderne målrettet behandling gjøres lett tilgjengelig også for barn.
Generell tilbakemelding fra kliniker	

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Bendik Lund	Avd. sjef, Barn kreft- og blodsykdommer	Barne- og ungd.klinikken, St. Olavs.

Samlet vurdering/prioritering (fylles ut av RHF-koordinator)

Dersom det er tilstrekkelig dokumentasjon anbefales en hurtig metodevurdering med en kost-nytte vurdering.
--

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_129

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft hos barn (26.05.2020)

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn: Seniorrådgiver Borghild Svorken
E-post: borghild.svorken@helsedir.no
Tlf.: 98822164

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.5.2017 NEI ☐

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

Overført fra foketrygden

Saksnummer 211-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_130 Vedolizumab (Entyvio) til behandling av voksne med pouchitt som har gjennomgått proktokolektomi med ileoanalt bekkenreservoar ved ulcerøs kolitt, og som ikke tolererer eller responderer på behandling med antibiotika (Metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarsllet:

- Indikasjonsutvidelse. Foreløpig ikke MT i Norge, EU eller USA. Under vurdering hos EMA.
- Legemiddelform: Pulver til konsentrat til infusjonsvæske.
- Dagens behandling består av bredspektret antibiotikum eller kjemoterapeutikum ved akutt pouchitt. Ved kronisk eller residiverende pouchitt benyttes kortikosteroid, eventuelt biologisk behandling hvis ikke bedring.
- Identifisert en klinisk fase IV studie som er avsluttet og hvor resultater foreligger.
- Beslutningsforum for nye metoder har tidligere innført virkestoffet ([ID2014_037](#)).
- Legemiddelverket foreslår en hurtig metodevurdering.

Innspill fra firma:

- Metoden er tidligere innført til behandling av ulcerøs kolitt og Chrons sykdom. Dette metodevarsllet gjelder en ny indikasjon - kronisk pouchitt. Det er ønskelig å presisere at denne nye indikasjonen ikke representerer en ny pasientpopulasjon i Norge, men er en komplikasjon av ulcerøs kolitt.
- Komparative analyser av vedolizumab for kronisk pouchitt vil ikke være mulig pga. begrenset eller ingen kliniske data for potensiell komparator.
- Det foreslås å bruke metodevurderingsløp A – konkurranseutsetting - da vedolizumab allerede er inkludert i LIS TNF BIO-anbudet til behandling av ulcerøs kolitt.
- Det er ikke kjent hvor mange pasienter som kan være aktuelle for metoden, men basert på globale estimater kan det være rundt 100 pasienter i Norge.
- MT er estimert mai/juni 2022.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg (hele innspill vedlagt):

Helse Vest RHF: (Hele innspillet vedlagt)

Innspill fra fagmiljø:

Innspill 1: Det er klinisk behov for metoden og den bør prioriteres for metodevurdering.

Innspill 2: Det er klinisk behov for metoden og bør prioriteres for metodevurdering da dagens behandling er utilfredsstillende.

Samlet vurdering/anbefaling: Anbefaler metodevurdering.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

NYE METODER

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer påvirkes.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 02.01.2018.

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Vedolizumab (Entyvio) til behandling av voksne pasienter med pouchitt, som har gjennomgått proktokolektomi med ileoanalt bekkenreservoar (IPAA) ved ulcerøs kolitt, og som ikke tolerere eller responderer på behandling med antibiotika

1.1 Oppsummering*

Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) (1).

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: L04AA33
Virkestoffnavn:
Vedolizumab
Handelsnavn: Entyvio
Legemiddelform: Pulver til konsentrat til infusjonsvæske
MT-søker/innehaver:
Takeda Pharma AS (2)

1.3 Metodetype

☒ Legemiddel
☐ Annet: *diagnostikk/tester/medisinsk utstyr, prosedyre/organisatoriske tiltak*

1.4 Tag (merkna)

☐ Vaksine
☐ Genterapi
☐ Medisinsk stråling
☐ Companion diagnostics
☐ Annet:

1.5 Finansieringsansvar

☒ Specialisthelsetjenesten
☐ Folketrygd: blåresept
☐ Kommune
☐ Annet:

1.6 Fagområde

Mage- og tarmsykdommer

1.7 Bestillingsanbefaling

Metodevurderinger
☐ Fullstendig metodevurdering
☒ Hurtig metodevurdering (CUA)
☐ Forenklet vurdering
☐ Avvente bestilling
☐ Ingen metodevurdering
Kommentar:

1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

Kommentar:

Folkehelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarsling. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Et metodevarsel er ingen vurdering av metoden. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. Metodevarsler som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres på nyemetoder.no. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Om MedNytt](https://om.mednytt.no).

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Ulcerøs kolitt er en diffus, uspesifikk slimhinne-inflammasjon som nesten alltid involverer rektum (proktitt), men som kan spre seg til øvrige kolon og kan affisere et lite stykke av distale ileum (bachwash ileitt) (3). Ved akutt fulminant kolitt behandlingsrefraktær kolitt og kolitt med dysplasi eller kreft vil man trenge kirurgi. De fleste pasienter med ulcerøs kolitt som trenger kirurgi anbefales proktokolektomi med ileoanalt bekkenreservoar (IPAA) (8). IPAA er en operasjon som innebærer at tykktarmen og endetarmen blir fjernet. Av nederste delen av tynntarmen konstrueres et reservoar (beholder) som blir sydd ned til endetarmsåpningen hvor lukkemuskelen er intakt (4). Pouchitt (betennelse i reservoaret) er en postoperativ komplikasjon som følge av bekkenreservoarkirurgi. Det er definert som økende avføringsfrekvens, endret avføringskonsistens, blodig avføring og smerter av varighet i over to døgn (7). Ulcerøs kolitt forekommer hos ca. 250 av 100.000 personer (9). Det er uklart hvor mange pasienter som vil være aktuell for metoden.

Dagens behandling

For akutt pouchitt benyttes ciprofloksacin (bredspektret antibiotikum, fluorokinolon) eller metronidazol (kjemoterapeutikum) i 14 dager. Kronisk/residiverende pouchitt (fortsett symptomer etter 4 uker): 8 uker med budesonid (kortikosteroid). Ingen bedring etter behandling med budesonid vurderes biologisk behandling, Anti-TNF som førstevalg eventuelt tacrolimus (peroralt eller lokalt) (5).

Virkningsmekanisme

Binder seg spesifikt til $\alpha 4\beta 7$ -integrin, som fortrinnsvis uttrykkes i tarmsøkende T-hjelpelymfocytter. Ved binding til $\alpha 4\beta 7$ hos visse lymfocytter, hemmer vedolizumab adhesjon av disse cellene til mukosalt addressincelleadhesjonmolekyl-1 (MAdCAM-1) i slimhinner, men ikke til vaskulærcelleadhesjonmolekyl-1 (VCAM-1). MAdCAM-1 uttrykkes hovedsakelig i endotelceller i tarmen og spiller en kritisk rolle i transport av T-lymfocytter til vev i mage-tarmkanalen. Vedolizumab binder ikke til, eller hemmer funksjonen til $\alpha 4\beta 1$ - og $\alpha E\beta 7$ -integriner. (6)

Tidligere godkjent indikasjon

Voksne med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt eller moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom som har hatt utilstrekkelig respons, mistet respons eller som var intolerante overfor konvensjonell behandling eller en TNF- α -antagonist (6).

Mulig indikasjon

Til behandling av voksne pasienter med pouchitt, som har gjennomgått proktokolektomi med ileoanalt bekkenreservoar (IPAA) ved ulcerøs kolitt, og som ikke tolererer eller responderer på behandling med antibiotika (1).

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

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

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst en klinisk studie

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter (18-80 år) med kronisk pouchitt (n=102)	Vedolizumab 300 mg intravenøst (IV)	Placebo (IV)	Prosent av deltakerne med kronisk og tilbakevendende pouchitt	NCT02790138 , EARNEST Fase 4	Avsluttet

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	Metoden er tidligere metodevurdert, men med en annen indikasjon (for status se NyeMetoder ID2014 037)
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	Det pågår minst en relevant internasjonal metodevurdering (9, 10)
Metodevarsel	Det foreligger minst et relevant metodevarsel (1).

4. Referanser

1. Vedolizumab, SPS. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/vedolizumab/>
2. CHMP Draft agenda for the meeting on 21-24 June 2021. European Medicines Agency. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-21-24-june-2021-meeting_en.pdf
3. Ulcerøs kolitt, NEL [Sist oppdatert 29. juli 2021]. Tilgjengelig fra: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/magetarm/tilstander-og-sykdommer/tykktarm/ulceros-kolitt>
4. Bekkenreservoar, St. Olav hospital. Tilgjengelig fra: <https://stolav.no/behandlinger/bekkenreservoar>
5. Poucheproblemer inkludert pouchitt, eHåndbok. Tilgjengelig fra: <https://ehandboken.ous-hf.no/document/129973>
6. Entyvio, Felleshåndboken. Tilgjengelig fra: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/entyvio-takeda-589602#indikasjoner>
7. Bekkenreservoarkirurgi, Tidsskriftet Den Norske Legedforening, 2010;130:1150-2. Tilgjengelig fra: <https://tidsskriftet.no/2010/06/aktuelt/bekkenreservoarkirurgi>
8. Bekkenreservoar ved ulcerøs kolitt, Gastrologen [Publisert 03 Mars 2019]. Tilgjengelig fra: <https://gastroenterologen.no/2019/11/bekkenreservoar-ved-ulceros-kolitt/>
9. Ulcerøs kolitt, NHI [sist oppdatert 12.12.2020]. Tilgjengelig fra: <https://nhi.no/sykdommer/magetarm/inflammatorisk-tarmsykdom/ulceros-kolitt/>
10. Chandan S, Mohan BP, Kumar A, Khan SR, Chandan OC, Kassab LL, Ponnada S, Kochhar GS. [Safety and Efficacy of Biological Therapy in Chronic Antibiotic Refractory Pouchitis: A Systematic Review With Meta-analysis](#). J Clin Gastroenterol. 2021 Jul 1;55(6):481-491.
11. Ribaldone DG, Pellicano R, Saracco GM, Morino M, Astegiano M. [Vedolizumab for treatment of chronic refractory pouchitis: a systematic review with pool analysis](#). Rev Esp Enferm Dig. 2020 Jan;112(1):59-63.

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
08.10.2021	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden
*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no . Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.	

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*:	ID2021_130
Metodens tittel:	Vedolizumab (Entyvio) - Indikasjon II: Behandling av voksne med pouchitt, som har gjennomgått proktokolektomi med ileoanalt bekkenreservoar (IPAA) ved ulcerøs kolitt, og som ikke tolerere eller responderer på behandling med antibiotika

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

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Navn	Karolina Minda
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Takeda AS, Head of Market Access
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	Karolina.minda@takeda.com / 95365787

3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)
Entyvio has been reimbursed in Norway since November 2015 for the treatment of ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD) (ID2014_037) and is included in LIS TNF BIO tender. The proposed HTA is for a new indication of chronic pouchitis. It is important to note that this indication does not represent a new patient population in Norway, but is a complication of UC – already approved and reimbursed indication of Entyvio. Comparative analysis of Entyvio for chronic pouchitis will not be possible due to limited or no clinical data for the potential comparator(s).

Given this and the fact that Entyvio is already reimbursed and included in the LIS TNF BIO tender for treatment of UC, the path A should be used for the assessment of the complication of this condition - chronic pouchitis: Konkurransetsetting.

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?

Entyvio has been reimbursed in Norway since November 2015 for the treatment of moderate to severe UC and CD in adult patients who have failed previous anti-TNF treatment or for whom anti-TNF treatment is contraindicated. Entyvio is included in LIS TNF BIO tender.

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

Adult patients with pouchitis, who have undergone proctocolectomy and ileal pouch anal anastomosis for ulcerative colitis, and have had an inadequate response with, lost response to, or were intolerant to antibiotic therapy. It is important to note that this indication does not represent a new patient population in Norway: chronic pouchitis is a complication of existing approved indication of Entyvio (ulcerative colitis) and Entyvio is already part of the LIS TNF BIO tender for both ulcerative colitis and Crohn's disease (see above).

Number of UC patients with antibiotic-refractory pouchitis in Norway is not known - based on global epidemiological estimates, there could be around 100 patients in Norway.

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

There is no established standard of care - currently there is no approved treatment for this patient population. Treatment guidelines generally recommend therapy choices similar to IBD, e.g. antibiotics, steroids, aminosalicylates, azathioprine, mercaptopurine. Biologic therapies are sometimes used (off-label) following failure of conventional treatment.

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

Chronic pouchitis is considered difficult to treat. Without effective treatment options, treatment goals are symptom control, disease remission and maintenance of patient's QoL.

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:
N/A

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

EMA approval is currently estimated at May/June 2022.

10. Andre kommentarer

Chronic pouchitis is a complication of existing approved indication of Entyvio. It is a difficult-to treat condition with no approved treatment. Whilst conventional and biologic treatments may be used in this patient population, there is little (or none) documentation. With no documented comparator data, comparative analysis will not be possible. Given this and the fact that Entyvio is already reimbursed and included in the LIS TNF BIO tender for treatment of moderate-to-advanced UC, we believe it should be assessed under Path A:
Konkurranseutsetting

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).

Employed by Takeda AS

Innspill til Nye metoder

Nye metoder samler innspill fra fagmiljøer i RHF-ene for å hjelpe Bestillerforum RHF med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på. Innspillene blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum RHF som også blir publisert på nyemetoder.no.

Det er behov for korte og konsise innspill fra fagpersoner med vekt på følgende spørsmål:

Metode ID2020_130: Vedolizumab i behandling av voksne pasienter med Pouchitt ved ulcerøs kolitt	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Vi behandler pasienter med ulcerøs kolitt med vedolizumab på vår IBD poliklinikk, og jeg har god kunnskap om medikamentet
Er det klinisk behov for metoden?	Ja
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Vi bruker medikamentet en sjelden gang ved behandlingsrefraktær sykdom
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Ja
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Det foreligger ikke store studier på akkurat denne pasientgruppen, men det som foreligger er nok til å foreslå bruk av medikamentet ved behandlingsrefraktær sykdom.
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Infliximab, Adalimumab, po /lokal behandling med steroider og 5-ASA, Antibiotika.
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Hilde Løland von Volkmann	Overlege, PhD Spesialist i indremedisin og fordøyelsessykdommer Leder for IBD gruppen	Haukeland Universitetssykehus Helse Bergen HF

Samlet vurdering/prioritering (fylles ut av RHF-koordinator)

Metodevurdering anbefales.

Innspill til Nye metoder

Nye metoder samler innspill fra fagmiljøer i RHF-ene for å hjelpe Bestillerforum RHF med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på. Innspillene blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum RHF som også blir publisert på nyemetoder.no.

Det er behov for korte og konsise innspill fra fagpersoner med vekt på følgende spørsmål:

Metode ID2020_130: Vedolizumab-Behandling av pouchitt ved ulcerøs kolitt	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Omfattende erfaring med Vedo som behandling for IBD
Er det klinisk behov for metoden?	Betydelig unmet need
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Ingen
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Ja, dagens behandling utilfredsstillende
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Finner ikke publiserte data fra Earnest
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Antibiotika, steroider, anti TNF, immunmodulatorer
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Lars Karlsen	Seksjonsoverlege	Stavanger universitetsjukehus Helse Stavanger HF

Samlet vurdering/prioritering (fylles ut av RHF-koordinator)

Usikkert kunnskapsgrunnlag men anbefaler metodevurdering.

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_130

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 2.1.2018 NEI ☐

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

Saksnummer 212-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_131 Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med kjemoterapi som neoadjuvant behandling, etterfulgt som monoterapi som adjuvant behandling etter operasjon hos voksne med lokalavansert, inflammatorisk eller tidlig trippel-negativ brystkreft med høy risiko for tilbakefall (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarselet:

- Indikasjonsutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller i EU, men er under vurdering hos EMA. Metoden ble nylig innført i USA av FDA.
- Beslutningsforum for nye metoder har innført flere metoder med virkestoffet tidligere (for eksempel [ID2020_082](#)).
- Legemiddelform: Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.
- Pembrolizumab er et humanisert monoklonalt antistoff som bindes til programmert celledød-1 (PD-1)-reseptoren og blokkerer interaksjonen med ligandene PD-L1 og PD-L2.
- 2019 var det 3 753 nye tilfeller av brystkreft. Trippel-negativ brystkreft (TNBC) er en undergruppe av brystkreft som forekommer hos omtrent 15 % av pasientene.
- Det er identifisert en klinisk fase III-studie, tidsperspektiv resultater sep. 2025, det foreligger publisering av foreløpige resultater.
- Legemiddelverket foreslår en hurtig metodevurdering.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg (hele innspill vedlagt):

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø: Det er klinisk behov for metoden. Neoadjuvant behandling er helt nødvendig for å skrumpe ned kreftsvulstene hos pasienter med lokalavansert brystkreft før senere kirurgi. 20% får tilbakefall innen 5 år, det er klart behov for å forbedre behandlingen for pasientgruppen. Bør prioriteres for metodevurdering. Pembrolizumab synes å gi en betydelig forbedret patologisk komplett respons (pCR)-rate fra 51 til 65%. Observasjonstiden i denne studien (Keynote-522) er foreløpig kort, men allerede er det rapportert om signifikant forbedret event-free survival (EFS). Internasjonalt er forbedret pCR rate godkjent som surrogatmarkør for forbedret overlevelse. Resultatene er tilstrekkelig for midlertidig godkjenning i påvente av mer modne overlevelsesresultater som først vil komme om noen år. Annen behandling: Per i dag har vi for denne pasientgruppen kun kombinasjonskurer av ulike cellegifter. Andre forhold: Tillegg av pembrolizumab til cellegift i Keynote-522 studien gav lite ekstra bivirkninger slik at dette ikke er en særlig toksisk behandling å gi pasientene.

Samlet vurdering/prioritering: Metodevurdering er ønsket av fagmiljøet, men langtidsdata mangler.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø: Prioritering for metodevurdering: Bra å få vurdert i løpet av tiden fremover, men er ennå ikke diskutert i NBCG. Det foreligger tilstrekkelig publisert kunnskap, men ennå kort

NYE METODER

obsverasjonstid og follow-up pågår for overlevelsesanalyser, men effekt på pCR og event-free survival. Ingen etablerte alternativer.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Kan påvirke Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft (01.03.2021). Helsedirektoratet ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 01.05.2017. Overført fra Folketrygden.

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med kjemoterapi som neoadjuvant behandling, etterfulgt som monoterapi som adjuvant behandling etter operasjon hos voksne med lokalavansert, inflammatorisk eller tidlig trippel-negativ brystkreft med høy risiko for tilbakefall

1.1 Oppsummering*

Metoden omfatter en indikasjonutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller i EU, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) (1). Metoden ble nylig innført i USA av US Food and Drug Administration (FDA) (2).

1.2 Kort om metoden	1.3 Metodetype	1.5 Finansieringsansvar	1.6 Fagområde
ATC-kode: L01XC18 Virkestoffnavn: pembrolizumab Handelsnavn: Keytruda Legemiddelform: Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning MT-søker/innehaver: Merck Sharp & Dohme (MSD) (2)	☒ Legemiddel ☐ Annet: <i>diagnostikk/tester/medisinsk utstyr, prosedyre/organisatoriske tiltak</i> 1.4 Tag (merkna) ☐ Vaksine ☐ Genterapi ☐ Medisinsk stråling ☐ Companion diagnostics ☐ Annet:	☒ Spesialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd: blåresept ☐ Kommune ☐ Annet:	Kreftsykdommer; Brystkreft
1.7 Bestillingsanbefaling	1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering		
Metodevurderinger ☐ Fullstendig metodevurdering ☒ Hurtig metodevurdering (CUA) ☐ Forenklet vurdering ☐ Avvente bestilling ☐ Ingen metodevurdering Kommentar:	☒ Klinisk effekt relativ til komparator ☒ Sikkerhet relativ til komparator ☒ Kostnader / Ressursbruk ☒ Kostnadseffektivitet Kommentar: ☐ Juridiske konsekvenser ☐ Etske vurderinger ☐ Organisatoriske konsekvenser ☐ Annet		

Folkehelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarslings. Metodevarslings skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Et metodevarsel er ingen vurdering av metoden. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. Metodevarsler som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres på nyemetoder.no. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Om MedNytt](https://nyemetoder.no).

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Brystkreft er den vanligste kreftformen hos kvinner, og utgjør 22,3 % av alle krefttilfeller hos kvinner. I 2019 var det 3 753 nye tilfeller av brystkreft, som er det høyeste antallet som noen gang er registrert i Norge (3). Brystkreft rammer først og fremst kvinner over 50 år. Sykdommen karakteriseres ved svært varierende forløp, fra langsomt voksende tumorer som holder seg til brystkjertelen uten å metastasere (spre seg), til raskt voksende tumorer med tidlig fjernmetastasering (spredning til andre deler av kroppen). Lokalavansert brystkreft omfatter svulster klassifisert som cT3 eller cT4 og/eller brystkreft-sykdom med lokalavansert lymfeknutemetastasering (cN2-3), men hvor det ikke er påvist fjernmetastaser. Lokalavansert brystkreft har en betraktelig bedre prognose enn brystkreft hvor fjernspredning er påvist (4).

Trippel-negativ brystkreft (TNBC) er en undergruppe av brystkreft som forekommer hos omtrent 15 % av pasientene (5). Hos disse pasientene mangler kreftcellene reseptorer som kan binde seg til østrogen og progesteron, samtidig som proteinet HER2 ikke er til stede i cellene (eller kun i små mengder). Dette fører til at hormon-blokkerende behandling, samt behandling som bruker vekststimulerende signaler som går via HER2-proteinet, er uten effekt. Trippelnegativ brystkreft anses å være noe mer aggressiv og kan spre seg oftere enn andre mer vanlig forekommende brystkrefttyper (4, 5).

Dagens behandling

Det foreligger nasjonale behandlingsretningslinjer for brystkreft oppdatert i 2021 (4). Neoadjuvant behandling innebærer systemisk behandling før lokal behandling (kirurgi og/ eller strålebehandling). I mange tilfeller inkluderer neoadjuvant behandling bruk av kjemoterapi. EC90 x 4 etterfulgt av 12 ukers taxanbehandling er anført som foretrukket neoadjuvant behandling for pasienter med TNBC. Alternative behandlingsoptions (etter individuell vurdering) er taxan + carboplatin i 12 uker etterfulgt av EC90 x 4 eller dose dense behandling i form av EC90 x 4 (q2w) etterfulgt av docetaxel x 4 (q2w) eller paklitaxel x 12 (1qw). Det kan være aktuelt å gi pasienter med TNBC som ved operasjon etter neoadjuvant behandling ikke har fått patologisk komplett respons (pCR) ekstra behandling postoperativt (adjuvant behandling). Aktuell behandling er capecitabine i 8 sykluser, med 1000 mg/m² x 2 i 14 av 21 dager (4).

Virkningsmekanisme

Pembrolizumab er et humanisert monoklonalt antistoff som bindes til programmert celledød-1 (PD-1)-reseptoren og blokkerer interaksjonen med ligandene PD-L1 og PD-L2. PD-1-reseptoren er en negativ regulator av T-celle-aktivitet, som er vist å være involvert i kontroll av T-cellenes immunrespons. Pembrolizumab forsterker T-celleresponsen (inkludert antitumorresponsen) ved å blokkere bindingen av PD-1 til PD-L1 og PD-L2, som er uttrykt i antigenpresenterende celler, og mulig uttrykt i tumorceller eller andre celler i tumorens mikromiljø (6).

Tidligere godkjent indikasjon

Pembrolizumab er fra tidligere godkjent til behandling av blant annet melanom, ikke-småcellet lungekreft og urotelialt karsinom. For fullstendig omtale av tidligere godkjente indikasjoner for pembrolizumab, se preparatomtalen til Keytruda (6).

Mulig indikasjon

Indikasjonsutvidelsen vil trolig omfatte pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi som neoadjuvant behandling, etterfulgt som monoterapi som adjuvant behandling etter operasjon hos voksne med lokalavansert, inflammatorisk eller tidlig trippel-negativ brystkreft med høy risiko for tilbakefall (1).

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

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

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst en klinisk studie:

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter nylig diagnostisert med lokalavansert TNBC som ikke er tidligere behandlet. (n=1 174)	4 sykluser* med: pembrolizumab hver 3. uke (Q3W) + paclitaxel ukentlig + carboplatin (ukentlig/ Q3W) Etterfulgt av neoadjuvant behandling før kirurgi i 4 sykluser* med: pembrolizumab Q3W + (doxorubicin eller epirubicin) + cyclophosphamide Q3W Etterfulgt av adjuvant behandling etter operasjon i 9 sykluser med: pembrolizumab Q3W. *Hver syklus er 21 dager	4 sykluser* med: placebo hver 3. uke (Q3W) + paclitaxel ukentlig + carboplatin (ukentlig/ Q3W) Etterfulgt av neoadjuvant behandling før kirurgi i 4 sykluser* med: placebo Q3W + (doxorubicin eller epirubicin) + cyclophosphamide Q3W Etterfulgt av adjuvant behandling etter operasjon i 9 sykluser med: placebo Q3W. *Hver syklus er 21 dager	1. Patologisk komplett respons (pCR) 2. Hendelsesfri overlevelse	NCT03036488 KEYNOTE-522 Fase III-studie	September 2025 Publikasjon av foreløpige resultater foreligger

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	Metoden er foreslått til nasjonal vurdering for en rekke andre indikasjoner (for status se NyeMetoder) Minst en annen behandlingsmetode som omfatter samme indikasjon er foreslått til nasjonal metodevurdering (for status se Nye metoder ID2021_037)
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (7-9).
Metodevarsel	Det foreligger minst et relevant metodevarsel (10).

4. Referanser

1. Committee for medicinal products for human use (CHMP) Draft agenda for CHMP written procedure 16-19 August 2021. European Medicines Agency. 16. August 2021. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-16-19-august-2021-meeting-written-procedure_en.pdf
2. Pembrolizumab: Specialist Pharmacy Service. [hentet: 07. september 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/pembrolizumab/>
3. Brystkreft. Kreftregisteret. [oppdatert 21. januar 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.kreftregisteret.no/Temasider/kreftformer/Brystkreft/>
4. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft. Oslo: Helsedirektoratet; 2021. IS-2945
5. Trippel-negativ brystkreft. Brystkreftforeningen. [hentet: 07. september 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.brystkreftforeningen.no/om-brystkreft/trippel-negativ-brystkreft/>
6. Preparatomtale: Keytruda, Statens legemiddelverk [hentet 07. september 2021]. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_no.pdf
7. Ali MA, Aiman W, Shah SS, Hussain M, Kashyap R. [Efficacy and safety of pembrolizumab based therapies in triple-negative breast cancer: A systematic review of clinical trials](#). Crit Rev Oncol Hematol. 2021 Jan;157:103197.
8. Tarantino P, Gandini S, Trapani D, Criscitiello C, Curigliano G. [Immunotherapy addition to neoadjuvant chemotherapy for early triple negative breast cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials](#). Crit Rev Oncol Hematol. 2021 Mar;159:103223.
9. Miyashita H, Satoi S, Cruz C, Malamud SC. [Neo-adjuvant therapy for triple-negative breast cancer: Insights from a network meta-analysis](#). Breast J. 2020 Sep;26(9):1717-1728.
10. Pembrolizumab in combination with chemotherapy for neoadjuvant treatment of triple negative breast cancer (ID1500) [nettdokument]. Manchester, UK: National Institute for Health and Care Excellence. In development (GID-TA10399). [oppdatert 26. august 2021; lest 01. september 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10399/documents>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
08.10.2021	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

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

Innspill til Nye metoder

Nye metoder samler innspill fra fagmiljøer i RHF-ene for å hjelpe Bestillerforum RHF med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på. Innspillene blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum RHF som også blir publisert på nyemetoder.no.

Det er behov for korte og konsise innspill fra fagpersoner med vekt på følgende spørsmål:

Metode ID2021_131 Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med kjemoterapi som neoadjuvant behandling, etterfulgt som monoterapi som adjuvant behandling etter operasjon hos voksne med lokalavansert, inflammatorisk eller tidlig trippel-negativ brystkreft med høy risiko for tilbakefall	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Inngående klinisk og forskningsmessig erfaring med neoadjuvant behandling av pasienter med brystkreft, og bruk av immunterapi i metastatisk setting (ateolizumab) ved brystkreft. Jeg har også jobbet de siste 10 årene med bruk av immunterapi til pasienter med melanomsykdom.
Er det klinisk behov for metoden?	Definitivt. Mens ca. 10% av alle brystkrefteropererte i Norge får tilbakefall av kreftsykdommen innen 5 år, får 20% av dem med lokalavansert brystkreft tilbakefall i samme tidsintervall. Neoadjuvant behandling er helt nødvendig for å skrumpe ned kreftsvulstene hos pasienter med lokalavansert brystkreft, før senere kirurgi, dersom man skal kunne kurere dem. Ettersom 20% får tilbakefall innen 5 år er det således et klart behov for å forbedre behandlingen for denne pasientgruppen.
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Immunterapi har så langt ikke vært brukt neoadjuvant til pasienter med brystkreft, men behandlingen med pembrolizumab kommer på toppen av cellegiftbehandling – og denne har jeg langvarig erfaring med.
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Definitivt. Pembrolizumab synes å gi en betydelig forbedret patologisk komplett respons (pCR)-rate fra 51 til 65%. Vi vet fra en lang rekke meta-analyser at det å oppnå pCR ved trippel-negativ brystkreft (som det

	her er snakk om) er assosiert med klart bedre overlevelse. Observasjonstiden i denne studien (Keynote-522) er foreløpig kort, men allerede er det rapportert om signifikant forbedret event-free survival (EFS). Internasjonalt er uansett forbedret pCR rate godkjent som surrogatmarkør for forbedret overlevelse, slik at denne behandlingen bør taes i bruk i Norge etter midlertidig godkjennelse, i påvente av mer modne overlevelsestall.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Ja, det gjør det. Resultatene med forbedret pCR er tilstrekkelig for midlertidig godkjennelse i påvente av mer modne overlevelsesresultater som først vil komme om noen år.
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Per i dag har vi for denne pasientgruppen kun kombinasjonskurer av ulike cellegifter, og denne behandlingen har vi hatt i mange år og det er med slik behandling vi i dag får tilbakefall hos 20% av de brystkreftopererte. Videre vet vi at trippel negativ brystkreft utgjøre en subgruppe med dårligere prognose enn andre brystkreftopererte, og rammer yngre kvinner, men her har vi ikke egne overlevelsestall fra Norge.
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Tillegg av pembrolizumab til cellegift i Keynote-522 studien gav lite ekstra bivirkninger slik at dette ikke er en særlig toksisk behandling å gi pasientene.

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Hans Petter Eikesdal	Overlege/professor	Kreftavd. Haukeland Universitetssjukehus Helse Bergen HF

Interessekonflikter: H.P. Eikesdal har mottatt honorar for foredrag og advisory boards etter arbeidstid fra Roche og MSD, som forhandler hhv. atezolizumab og pembrolizumab i Norge.

Samlet vurdering/prioritering (fylles ut av RHF-koordinator)

Metodevurdering er ønsket av fagmiljøet men langtidsdata mangler.

Innspill til Nye metoder

Nye metoder samler innspill fra fagmiljøer i RHF-ene for å hjelpe Bestillerforum RHF med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på. Innspillene blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum RHF som også blir publisert på nyemetoder.no.

Det er behov for korte og konsise innspill fra fagpersoner med vekt på følgende spørsmål:

Metode ID2020_131: Pembrolizumab neoadjuvant TNBC/	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Forskning
Er det klinisk behov for metoden?	Ja
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	I metastatisk situasjon (med atezolizumab)
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Bra å få vurdert i løpet av tiden fremover, men er ennå ikke diskutert i NBCG.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Ja, men ennå kort obsverasjonstid og follow-up pågår for overlevelsesanalyser, men effekt på pCR og event-free survival.
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Ingen etablert
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Bjørn Naume MD PhD	Fagansvarlig overlege/Professor Seksjon for brystonkologi	Oslo Universitetssykehus HF, Kreftklinikken, Avdeling for kreftbehandling, Radiumhospitalet Postboks 4953 Nydalen 0424 Oslo

Samlet vurdering/prioritering (fylles ut av RHF-koordinator)

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_131

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft (01.03.2021)

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn: Seniorrådgiver Borghild Svorken
E-post: borghild.svorken@helsedir.no
Tlf.: 98822164

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.5.2017 NEI ☐

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

Overført fra Folketrygden

Saksnummer 213-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_132 Brolucizumab (Beovu) - Indikasjon II til behandling av diabetes makulaødem (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarselet

- Indikasjonsutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos EMA.
- Beslutningsforum for nye metoder har tidligere besluttet å *ikke* innføre virkestoffet til en annen indikasjon ([ID2019_088](#)).
- Legemiddelform: injeksjonsvæske.
- Brolucizumab er et humanisert monoklonalt enkeltkjedet Fv (scFv)-antistoffragment som blir produsert i Escherichia coli-celler ved bruk av rekombinant DNA-teknologi.
- Skade på de retinale blodårene grunnet diabetes kalles for diabetes retinopati. En synstruende form av diabetes retinopati er diabetes makulaødem.
- Den årlige insidensen er ca 7% ved diabetesdiagnose i over 20 år.
- Det er identifisert tre fase III-studier, to er avsluttet og en er estimert avsluttet i oktober 2021.
- Legemiddelverket foreslår en forenklet metodevurdering.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg (hele innspill vedlagt):

Helse Vest RHF:

Faglig innspill 1: Klinisk behov for preparater med bedre effekt og med mer langvarig virkning. Erfaringen med bivirkningene ved brolucizumab ved våt AMD gjør at man bør være ekstra observante på dette når man vurderer nye behandlingsindikasjoner. Synstap pga bivirkninger og eventuelt mer omfattende oppfølgingsregimer må veies opp mot behandlingsgevinst i forhold til behandling med allerede etablerte preparater som Avastin, Lucentis, Eylea og Ozurdex. Nyttig med en metodevurdering. Brolucizumab har vist god og langvarig effekt ved DME. Samtidig har vi andre preparater mot tilstanden der uveitter og retinale vaskulitter er meget sjeldne bivirkninger. Andre forhold: Logistikken med riktig injeksjonsintervall, rettidige injeksjoner og kontroller, samt stort antall behandlinger, er meget krevende for øyeavdelingene. Dersom man får nye preparater med god eller bedre effekt og der behandlingsintervallet kunne vært vesentlig lenger, ville dette være en stor fordel.

Faglig innspill 2: Behov for metodevurdering, kan avlaste noe både for pasient og behandlende lege i form av færre injeksjoner.

Samlet vurdering/prioritering: Metodevurdering anbefales.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø: Det foreligger data fra fase III studier (KITE og KESTREL) som viser non-inferior effekt på visus og tørrere netthinne av Beovu gitt hver 8 eller 12 uke etter loading sammenlignet med Eylea gitt hver 8 uker etter loading for diabetes makulaødem.

NYE METODER

Men real world evidence data etter at Beovu ble godkjent indikasjon for våt AMD har vist en markant økning i intraokulær inflammasjon sammenlignet med for Eylea (ca 4% mot under 1%). Derfor har medikamentet foreløpig ikke blitt anbefalt som metode i Norge og andre nordiske land for våt AMD. Vi har foreløpig heller ikke gode real world evidence data for DME pasienter. Det er på bakgrunn av dette uavklart om det er klinisk behov for metoden og for metodevurdering.

Annen etablert anti-VEGF behandling for diabetes makulaødem (Avastin som 1. valg, Eylea og Lucentis) samt steroid implantat (Ozurdex).

Potent medikament, men man vet ikke nok om hvilke grupper som ikke bør få det (f.eks. tidl. uveitt/iridocyklitt) og i hvilke intervall som er mest egnet for pasienter som switches fra standardbehandling (Avastin) og over på dette medikamentet. Her trengs det mer forskning/kliniske data.

Merknad: Sykehusinnkjøp har også har sett nøye på Beovu, for indikasjonen våt AMD, sammen med øyelege-representanter fra alle landets helseregioner. Mye av dette arbeidet er relevant også for diabetes makulaødem.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Påvirker ingen nasjonale faglige retningslinjer/krefthandlingsprogrammer.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 01.11.2019

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Brolucizumab (Beovu) til behandling av diabetes makulødem

1.1 Oppsummering*

Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) (1).

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: S01LA06

Virkestoffnavn:
brolucizumab

Handelsnavn: Beovu

Legemiddelform:
injeksjonsvæske

MT-søker/innehaver:
Novartis Europharma Ltd.
(1)

1.3 Metodetype

☒ Legemiddel
☐ Annet: *diagnostikk/tester/medisinsk utstyr, prosedyre/organisatoriske tiltak*

1.4 Tag (merknad)

☐ Vaksine
☐ Genterapi
☐ Medisinsk stråling
☐ Companion diagnostics
☐ Annet:

1.5 Finansieringsansvar

☒ Spesialisthelsetjenesten
☐ Folketrygd: blåresept
☐ Kommune
☐ Annet:

1.6 Fagområde

Øyesykdommer

1.7 Bestillingsanbefaling

Metodevurderinger

☐ Fullstendig metodevurdering
☐ Hurtig metodevurdering (CUA)
☒ Forenklet vurdering
☐ Avvente bestilling
☐ Ingen metodevurdering

Kommentar:

1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

Kommentar:

Folkehelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarsling. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Et metodevarsel er ingen vurdering av metoden. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. Metodevarsler som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres på nyemetoder.no. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Om MedNytt](https://om.mednytt.no).

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Diabetes mellitus rammer kroppens evne til å regulere og lagre blodsukker. Høyt blodsukker kan skade blodårene på netthinna (retina). Skade på de retinale blodårene grunnet diabetes kalles for diabetes retinopati. En synstruende form av diabetes retinopati er diabetes makulædem (4). Diabetes makulædem er hovedårsaken til redusert syn hos diabetikere.

Diabetes makulædem karakteriseres i hovedsak av økt karpermeabilitet, og kan være en del av både non-proliferativ og proliferativ retinopati. Klinisk karakteriseres diabetes makulædem av cystisk fortykkelse av netthinnen og kan påvises med OCT, fluorescein angiografi, samt ved oftalmoskopi dersom det er tilstrekkelig ødem. Harde eksudater (protein/lipid avleiringer i netthinnen) indikerer aktiv eller tidligere kapillær lekkasje og ødem, og kan derfor forekomme uten påvisbart ødem på OCT (2).

Makulædem er hyppigst og kommer tidligst hos type 2 diabetikere. Den årlige insidensen er ca 7% ved diabetesdiagnose i over 20 år. Streng metabolsk og blodtryksmessig kontroll kan forebygge makulædem og forsinke progresjonsraten. Ødemet kan være diffust eller fokalt som resultat av lekkasje fra mikroaneurismer og kapillærer (2).

Dagens behandling

Initiering av behandling bør vurderes ut fra visus (synsskarphet), oftalmoskopi, OCT og evt. angiografi. Behandling bør alltid innebære optimal metabolsk kontroll (HbA1c, blodtrykk, lipidprofil). Den mest vanlige behandlingsformen er behandling med veksthormonhemmere (anti-VEGF) som reduserer lekkasje fra blodårene i makula. Veksthormonhemmere tilføres ved injeksjon i øyet (intravitreal). Intravitreale depotsteroider har blitt et godt alternativ til anti-VEGF ved manglende respons. Man må vurdere risiko for utvikling av katarakt og okulær hypertensjon/glaukom som er hyppig ved bruk av intravitreale steroider. Laserbehandling kan også bli brukt for å tette blodårene som lekker (2, 4).

Virkningsmekanisme

Brolucizumab er et humanisert monoklonalt enkeltkjedet Fv (scFv)-antistofffragment som blir produsert i Escherichia coli-celler ved bruk av rekombinant DNA-teknologi. En forbindelse som kalles vaskulær endotelial vekstfaktor A (VEGF-A) får blodkar i øyet til å vokse. Ved å binde til VEGF-A blokkerer brolucizumab denne effekten og reduserer dermed veksten av unormale blodkar. Dette reduserer på sin side lekkasje av væske eller blod inn i øyet. Brolucizumab kan forsinke sykdomsutviklingen, og kan derved opprettholde eller til og med forbedre synet (3).

Brolucizumab er kun til intravitreal bruk (3).

Tidligere godkjent indikasjon

Behandling av voksne med neovaskulær (våt) aldersrelatert makuladegenerasjon (AMD) (3).

Mulig indikasjon

Behandling av voksne med diabetes makulædem (1).

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

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

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst en klinisk studie (randomisert, dobbeltblindet, multisenter, fase III-studie).

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne (≥ 18 år) med diabetes type 1 eller 2 og HbA1c ≤ 10% (N=571)	Brolucizumab 3 mg/0,05 ml eller brolucizumab 6 mg/0,05 ml	Aflibercept 2 mg/0,05 ml	Beste synsskarphetsendring fra baseline, gjennomsnittlig endring i synsskarphet fra baseline, livskvalitet, ++	NCT03481634 KESTREL Fase III	Estimert avsluttet oktober 2021.
Voksne (≥ 18 år) med diabetes type 1 eller 2 og HbA1c ≤ 10% (N=361)	Brolucizumab 6 mg/0,05 ml	Aflibercept 2 mg/0,5 ml	Beste synsskarphetsendring fra baseline, gjennomsnittlig endring i synsskarphet fra baseline, livskvalitet, ++	NCT03481660 KITE Fase III	Avsluttet.
Voksne (≥ 18 år) med diabetes type 1 eller 2 og HbA1c ≤ 12%, og som har redusert syn på grunn av diabetes makulaødem (N=521)	Brolucizumab 6 mg/0,05 ml hver 4. uke	Aflibercept 2 mg/0,5 ml hver 4. uke	Beste synsskarphetsendring fra baseline, andel av studieøyne uten diabetes makulaødem (CSFT < 280 µm), ++	NCT03917472 KINGFISHER Fase III	Avsluttet.

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Metoden er foreslått til nasjonal vurdering (for status se NyeMetoder ID2019_088). - Andre behandlingsmetoder som omfatter samme indikasjon er foreslått til nasjonal metodevurdering (for status se Nye metoder ID2021_089 og ID2019_030).
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (5).
Metodevarsel	- Det foreligger minst et relevant metodevarsel (6).

4. Referanser

1. Brolucizumab. Specialist Pharmacy Service. [hentet 21 september 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/brolucizumab/>
2. Nasjonal kvalitetshåndbok for oftalmologi. Retina. Diabetesretinopati. Helsebiblioteket.no. [oppdatert 2017]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/oftalmologi/retina/diabetes-retinopati;jsessionid=66F10F635D42AB6C6422FFF2C7BD42D4>
3. Preparatomtale Beovu. Statens legemiddelverk. [oppdatert 9 februar 2021]. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/beovu-epar-product-information_no.pdf
4. Diabetes makula ødem. Helse Stavanger. [hentet 21 september 2021]. Tilgjengelig fra: <https://helse-stavanger.no/behandlinger/diabetes-makulaodem>
5. Brolucizumab for treating diabetic macular oedema [ID3902]. National Institute for Health and Care Excellence. [hentet 21 september 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/proposed/gid-ta10794>
6. Brolucizumab for visual impairment due to diabetic macular oedema. National Institute for Health Research (NIHR) Innovation Observatory. [oppdatert november 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.io.nihr.ac.uk/report/brolucizumab-for-visual-impairment-due-to-diabetic-macular-oedema/>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
08.10.2021	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden
*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no . Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.	

Innspill til Nye metoder

Nye metoder samler innspill fra fagmiljøer i RHF-ene for å hjelpe Bestillerforum RHF med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på. Innspillene blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum RHF som også blir publisert på nyemetoder.no.

Det er behov for korte og konsise innspill fra fagpersoner med vekt på følgende spørsmål:

ID2021_132 Brolucizumab (Beovu) til behandling av diabetes makulaødem	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Etter hvert har behandlingen med intravitreale injeksjoner blitt den største behandlingsmodaliteten ved de fleste øyeavdelinger. Antallet injeksjoner har økt betydelig gjennom de nå snart 15 årene som har gått siden de første anti-VEGF-injeksjonene ble satt intravitrealt.
Er det klinisk behov for metoden?	Vi behandler flere og flere pasienter og indikasjonsstillingene har også blitt utvidet. Vi behandler nå rutinemessig både eksudativ AMD, myope CNVer, grenvenetromboser, sentralvenetromboser, diabetisk maculaødem, diabetisk retinopati og uveitter, og tidvis også andre øyesykdommer. Til tross for behandling, oppnår vi ikke alltid tilstrekkelig eller ønsket behandlingseffekt. Derfor er vi i utgangspunktet alltid interessert i preparater med bedre effekt og med mer langvarig virkning.
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Behandlingen med intravitreale injeksjoner har hele tiden vært meget ressurskrevende. Vi har etter hvert fått flere preparater som kan benyttes, noen også med mer langvarig effekt enn andre og med noe ulike virkemåter.
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Erfaringen med de uvanlige bivirkningene ved brolucizumabbehandling ved våt AMD gjør at man bør være ekstra observante på dette når man nå vurderer nye behandlingsindikasjoner for preparatet. Synstap pga slike bivirkninger og eventuelt mer omfattende oppfølgingsregimer for å kunne fange opp slike bivirkninger, må veies opp mot preparatets behandlingsgevinst i

	forhold til behandling med allerede etablerte preparater som Avastin, Lucentis, Eylea og Ozurdex. Jeg synes totalt sett at det ville være nyttig med en metodevurdering.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Brolucizumab (Beovu) viste god effekt og god varighet i AMD-studiene. Dessverre viste real world data etter at preparatet var tatt i bruk, for høy forekomst av uveitt og retinale vaskulitter til at dette har blitt tatt i bruk i Norge i særlig grad. Brolucizumab har i studier som KITE og KESTREL vist god og langvarig effekt ved DME. Samtidig har vi allerede andre preparater som virker mot denne tilstanden, som vi har lang og god erfaring med, og der uveitter og retinale vaskulitter er meget sjeldne bivirkninger. Samtidig erfarer vi at vi ikke alltid oppnår ønsket effekt. Det er derfor åpenbart behov for nye legemidler til behandling av DME.
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Logistikken med riktig injeksjonsintervall, rettidige injeksjoner og kontroller, samt stort antall behandlinger, er meget krevende for øyeavdelingene. Dersom man får nye preparater med god eller bedre effekt og der behandlingsintervallet kunne vært vesentlig lenger, ville dette være en stor fordel.

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Morten Hove	Seksjonsoverlege	Øyeavdelingen Haukeland universitetssjukehus Helse Bergen HF

Samlet vurdering/prioritering (fylles ut av RHF-koordinator)

Metodevurdering anbefales.

Innspill til Nye metoder

Nye metoder samler innspill fra fagmiljøer i RHF-ene for å hjelpe Bestillerforum RHF med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på. Innspillene blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum RHF som også blir publisert på nyemetoder.no.

Det er behov for korte og konsise innspill fra fagpersoner med vekt på følgende spørsmål:

Metode ID2021_132: Brolucizumab til diabetisk maculaødem	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Jeg brukte litt ved AMD tidligere (mellom des -20 og febr -21) men fikk beskjed at Brolucizumab ikke lenger var tilgjengelig i Norge etterpå.
Er det klinisk behov for metoden?	JA
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Jeg har ikke erfaring selv.
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	JA, kan avlaste noe både for pasient og behandlende lege i form av færre injeksjoner.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	JA
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	AVASTIN, LUCENTIS, EYLEA, OZURDEX
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Bela Erdelyi	Overlege	Øyeavdelingen Klinikk for kirurgi – Haugesund sjukehus Helse Fonna HF

Samlet vurdering/prioritering (fylles ut av RHF-koordinator)

Metodevurdering anbefales.

Innspill til Nye metoder

Nye metoder samler innspill fra fagmiljøer i RHF-ene for å hjelpe Bestillerforum RHF med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på. Innspillene blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum RHF som også blir publisert på nyemetoder.no.

Det er behov for korte og konsise innspill fra fagpersoner med vekt på følgende spørsmål:

Metode: ID2021_132 Brolocizumab (Beovu) til behandling av diabetes makulaødem	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Det foreligger data fra fase III studier (KITE og KESTREL) som viser non-inferior effekt på visus og tørrere netthinne av Beovu gitt hver 8 eller 12 uke etter loading sammenlignet med Eylea gitt hver 8 uker etter loading for diabetes makulaødem. Men real world evidence data (data fra normal klinisk praksis) etter at Beovu ble godkjent indikasjon for våt AMD har vist en markant økning i intraokulær inflammasjon sammenlignet med for Eylea (ca 4% mot under 1%). Derfor har medikamentet foreløpig ikke blitt anbefalt som metode i Norge og andre nordiske land for våt AMD. Vi har foreløpig heller ikke gode real world evidence data for DME pasienter.
Er det klinisk behov for metoden?	Uavklart, se over.
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Ingen erfaring ved vår avdeling som behandling for diabetes makulaødem.
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Uavklart, se over.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Uavklart, se over.
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Annen etablert anti-VEGF behandling for diabetes makulaødem (Avastin som 1. valg, Eylea og Lucentis) samt steroid implantat (Ozurdex).
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Oppsummert nok et meget potent medikament men som man ikke vet nok om hvilke grupper som ikke bør få det (f.eks. tidl. uveitt/iridocyklitt) og i hvilke intervall som er mest egnet for pasienter som switches fra standardbehandling (Avastin) og over på

	dette medikamentet. Her trengs det mer forskning/kliniske data. Sykehusinnkjøp har også har sett nøye på Beovu, for indikasjonen våt AMD, sammen med øyelege-representanter fra alle landets helseregioner. Mye av dette arbeidet er relevant også for diabetes makulødem.
--	--

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Ketil Eriksen	Avdelingsleder	Øyeavdelingen, Oslo Universitetssykehus

Samlet vurdering/prioritering (fylles ut av RHF-kordinator)

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_132

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.11.2019 NEI ☐

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

Saksnummer 214-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_134 Elexakaftor/tezakaftor/ivakaftor (Kaftrio) til behandling av cystisk fibrose hos barn fra 6 til 11 års alder som har minst en F508del mutasjon i cystisk fibrose transmembran konduktansregulator (CFTR)-genet

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Indikasjonsutvidelse
- Ny styrke
- Foreløpig ikke MT i Norge, men er under vurdering hos EMA. MT i USA.
- Tilkjent status "Orphan drug designation"
- Legemiddelform: Tablett
- CFTR-modulator.
- Cystisk fibrose (CF) forårsakes av mutasjoner i CFTR-genet som resulterer i manglende eller svekket funksjon av CFTR proteiner på celleoverflaten.
- Standard støttebehandling (BSC) er grunnlaget for CF-behandling.
- Identifisert en kliniske fase III-studie hvor resultater foreligger.
- CFTR-modulatoren ivakaftor (Kalydeco) og lumakaftor/ivakaftor (Orkambi) er i bruk hos enkelte norske pasienter med visse genotyper av CF, men disse behandlingene er ikke metodevurdert (ID2018_110 og ID2018_111). Det er gjort en metodevurdering av tezakaftor/ivakaftor (Symkevi) (ID2018_112) men metoden er foreløpig ikke innført i Norge.
- Beslutningsforum for nye metoder har foreløpig ikke innført noen metoder med virkestoffene. Metoden er foreslått til nasjonal vurdering for pasienter over 12 år (for status se Nye Metoder ID2020_029)
- Legemiddelverket foreslår en forenklet vurdering.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg (hele innspill vedlagt):

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø:

-Det er et klinisk behov for metoden: CF er en alvorlig sykdom med betydelige redusert forventet levetid samt betydelig sykdomsbyrde. Ny behandling som vil lette sykdomsbyrden og/eller forlenge levetiden vil ha stor verdi.

-Bør prioriteres for metodevurdering: Det foreligger nå en open-label studie som har vist klinisk signifikant effekt på barn mellom 6-11 år med genotype F508 el mutasjon + F508del/minimal function mutasjon. Tilsvarende studie på denne trippelbehandlingen foreligger ikke på barn med «mildere» mutasjonskombinasjoner. Her foreligger data kun for personer fra 12 år. Det er grunn til å forvente at effekten på barn under 12 år er like god som på de over 12 år. Langtidsstudier på Kaftrio finnes ikke enda. I mangel på langtids-empiriske studier har man i en simuleringsmodell beregnet en bedret median overlevelse på >9 år innen en 10-års periode etter innføring av Kaftrio.

- Mener det foreligger tilstrekkelig med publisert kunnskap for å gjøre en metodevurdering.

- Det finnes ikke annen etablert tilsvarende behandling for denne pasientgruppen.

-Andre forhold: CF-pasienter utvikler alvorlig lungesvikt i forholdsvis ung voksenalder. Kaftrio forbedrer lungefunksjonen og gir økt funksjon i CFTR. Når sykdomsprosessen hos CF pasienter har utviklet seg til alvorlig lungesvikt er lungetransplantasjon et behandlingsalternativ. Det er mangel på lungetransplantat i Norge og Europa. Alle relevante behandlingsmetoder skal være

NYE METODER

forsøkt før transplantasjon. Vil det kunne oppstå en situasjon der europeiske land ikke akseptere at CF pasienter uten Kaftrio behandling får tilbud om et transplantat?

Samlet vurdering/prioritering: Metodevurdering anbefales.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø:

-Det er et klinisk behov for metoden: Dette vil bli standardbehandling helt fra diagnosen stilles så fort det er tilgjengelig til en akseptabel pris.

- Bør ikke prioriteres for metodevurdering: Det er rimelig å fullføre den pågående metodevurderingen som gjelder fra 12 år (Nye Metoder ID2020_029) først. Barn 6-11 år med cystisk fibrose er relativt friske og kan vente på dette medikamentet, mens mange av de voksne pasientene bør ha rask tilgang hvis man blir enige i forhandlingene. Hvis man skal gå i gang med ID2021_134, så bør man gjøre det parallelt og ikke forårsake en utsettelse av den pågående metodevurderingen der rask tilgang til Kaftrio vil være viktigere for de eldre pasientene.

- Mener det foreligger tilstrekkelig med publisert kunnskap for å gjøre en metodevurdering. Det er likevel lite langtidsstudier da det er et nytt medikament og dette er en kronisk sykdom som man ikke dør av i løpet av kort tid, men som gir tap av leveår.

Helse Midt Norge RHF:

Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Påvirker p.t ingen Nasjonale faglige retningslinjer/krefthandlingsprogrammer.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassertes hos RHF-ene fra 01.06.2020.

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Elexakaftor/tezakaftor/ivakaftor (Kaftrio) til behandling av cystisk fibrose hos pasienter fra 6-11 år som har minst en F508del mutasjon i cystisk fibrose transmembran konduktansregulator (CFTR)-genet

1.1 Oppsummering*

Metoden omfatter en ny styrke i kombinasjon med en indikasjonsutvidelse. Metoden har fått MT av US Food and Drug Administration (FDA), men har foreløpig ikke MT i Norge eller EU og er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) (1). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (2).

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: R07AX32

Virkestoffnavn:
Elexakaftor/tezakaftor/ivakaftor

Handelsnavn: Kaftrio

Legemiddelform: Tablett

MT-søker/innehaver: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited (1)

1.3 Metodetype

☒ Legemiddel
☐ Annet: *diagnostikk/tester/medisinsk utstyr, prosedyre/organisatoriske tiltak*

1.4 Tag (merknad)

☐ Vaksine
☐ Genterapi
☐ Medisinsk stråling
☐ Companion diagnostics
☐ Annet:

1.5 Finansieringsansvar

☒ Spesialisthelsetjenesten
☐ Folketrygd: blåresept
☐ Kommune
☐ Annet:

1.6 Fagområde

Mage- og tarmsykdommer

1.7 Bestillingsanbefaling

Metodevurderinger

☐ Fullstendig metodevurdering
☐ Hurtig metodevurdering (CUA)
☒ Forenklet vurdering
☐ Avvente bestilling
☐ Ingen metodevurdering

Kommentar:

1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

☒ Klinisk effekt relativ til komparator
☒ Sikkerhet relativ til komparator
☒ Kostnader / Ressursbruk
☒ Kostnadseffektivitet

☐ Juridiske konsekvenser
☐ Etske vurderinger
☐ Organisatoriske konsekvenser
☐ Annet

Kommentar:

Folkehelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarsling. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Et metodevarsel er ingen vurdering av metoden. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. Metodevarsler som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres på [nyemetoder.no](https://www.fhi.no/nyemetoder). For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Om MedNytt](https://www.fhi.no/om-mednytt).

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Cystisk fibrose (CF) er en autosomal, ressesivt arvelig sykdom, med kroniske forverrelser av kliniske sykdomstegn og kortere levetid sammenlignet med den friske befolkningen. Cystisk fibrose debuterer ofte i tidlig spedbarnsalder, men i mildere tilfeller kan symptomene først komme senere i barndommen. Det finnes ingen kur for CF. CF forårsakes av mutasjoner i CFTR genet som resulterer i manglende eller svekket funksjon av CFTR proteiner på celleoverflaten. CFTR proteiner er epitale kloridkanaler involvert i reguleringen av salt og vann. CF er assosiert med multiorgansvikt grunnet sviktende kloridtransport i organene. Det lever ca. 350-375 pasienter med CF i Norge i dag, og majoriteten av pasientene er over 18 år gamle. CF er med i det utvidede programmet for nyfødtscreening, og i 2018 ble 36 barn oppdaget med diagnosen gjennom screening (3-5).

Dagens behandling

Standard støttebehandling (BSC) er grunnlaget for CF-behandling. I henhold til Pediatriveileder og europeiske anbefalinger er det primære målet med behandlingen å bremse tap av lungefunksjon, opprettholde god ernæringsstatus og behandle komorbiditeter (4, 6, 7). Antibiotikabehandling sammen med metoder for å løsne slim i luftveiene er hjørnестenen i behandlingen.

CFTR-modulatorene ivakaftor (Kalydeco®) og lumakaftor/ivakaftor (Orkambi®) er i bruk hos enkelte norske pasienter med visse genotyper av CF, men disse behandlingene er ikke metodevurdert ([ID2018_110](#) og [ID2018_111](#)). Det er gjort en metodevurdering av tezakaftor/ivakaftor (Symkevi) ([ID2018_112](#)) men metoden er foreløpig ikke innført i Norge.

Virkningsmekanisme	Legemiddelet er en tablett hvor tre virkestoff er kombinert; eleksakaftor, tezakaftor og ivakaftor. Eleksakaftor og tezakaftor bedrer cellulær prosessering og transport av F508del-CFTR slik at mengden av CFTR-protein (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) på celleoverflaten øker, mens ivakaftor øker sannsynligheten for åpen kanal av CFTR-proteinet på celleoverflaten (1, 2, 8).
Tidligere godkjent indikasjon	Kombinasjonsregime med ivakaftor 150 mg-tabletter til behandling av cystisk fibrose hos pasienter ≥12 år som har minst én F508del-mutasjon i cystisk fibrose transmembran konduktansregulator (CFTR)-genet (9).
Mulig indikasjon	Utvidelse av godkjent indikasjon til å omfatte barn 6-11 år som har minst en F508del mutasjon i CFTR-genet (1).
Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics	☐ Metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis) ☒ Metoden vil ikke medføre bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis) ☐ Det er på nåværende tidspunkt uavklart om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst en åpen, enarmet klinisk studie.

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
CF pasienter mellom 6 og 11 år homozygote for F508del (F/F) eller heterozygot med minimal funksjon (F/MF) (N=66)	Del A: 100 mg eleksakaftor/50 mg tezakaftor/ 75 mg ivakaftor som en kombinasjonstablett om morgenen og 75 mg ivakaftor som monotablett om kvelden. Del B: eleksakaftor/tezakaftor/ ivakaftor som en kombinasjonstablett om morgenen og ivakaftor som monotablett om kvelden med dose som skal baseres på utfallet av del A.	N/A	Primærendepunkter: Sikkerhet og toleranse samt evaluere farmakinetikk Sekundærendepunkter: Absolutt endring fra baseline i ppFEV1 og en ytterligere farmakokinetikkparametre	NCT03691779 , Fase III	Resultater foreligger (10)

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	-Metoden er foreslått til nasjonal vurdering for pasienter over 12 år (for status se NyeMetoder ID2020_029) - Andre behandlingsmetoder/diagnostiske tester/fremgangsmåter som omfatter samme indikasjon er foreslått til nasjonal metodevurdering (for status se Nye metoder ID2018_110 , ID2018_112 og ID2018_111)
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	-Ingen ferdigstilte metodevurderinger av trippelkombinasjonen er identifisert. Det pågår en internasjonal metodevurdering (11).
Metodevarsel	- Det foreligger minst et relevant metodevarsel (1).

4. Referanser

1. Elexacaftor + ivacaftor + tezacaftor [nettdokument]. Specialist Pharmacy Service, NHS. [lest 16. september 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/elexacaftor-ivacaftor-tezacaftor/>
2. EPAR - Kaftrio - ivacaftor / tezacaftor / elexacaftor. [Oppdatert 06. mai 2021] <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kaftrio>.
3. Nasjonalt medisinsk kvalitetsregister for cystisk fibrose. Årsrapport 2018. [Publisert 02. mars 2021] Tilgjengelig fra: <https://oslo-universitetssykehus.no/seksjon/Norsksenterforcystiskfibrose/Documents/Nasjonalt%20medisinsk%20kvalitetsregister%20for%20cystisk%20fibrose.%20%C3%85rsrapport%202018.pdf>
4. Norsk barnelegeforening. Pediatriveiledere. 714 Cystisk fibrose, 2018. .
5. Zolin A. et al. ECFSPR Annual Report 2017. 2019. .
6. Colombo C. et al. The implementation of standards of care in Europe: State of the art. Journal of Cystic Fibrosis. 2011;10:S7-S15.
7. Norsk senter for cystisk fibrose. Anbefalinger for rutinemessig kontroll og oppfølging av pasienter med cystisk fibrose i Norge - arbeidsgruppens anbefalinger. 2011 (revidert 2012). Tilgjengelig fra: https://oslo-universitetssykehus.no/seksjon/Norsksenterforcystiskfibrose/Documents/anbefalinger%20for%20rutinemessig%20kontroll%20og%20oppf%C3%B8lging%20av%20pasienter%20med%20cystisk%20fibrose%20i%20norge_28.06.12.pdf
8. Preparatomtale for Symkevi: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/symkevi-vertex-pharmaceuticals-670120>
9. Kaftrio. Felleskatalogen. [nettdokument] [Lest 16. september 2021] Tilgjengelig fra <https://www.felleskatalogen.no/medisin/kaftrio-vertex-pharmaceuticals-683233>.
10. Zemanick ET, Taylor-Cousar JL, Davies J, et al. A Phase 3 Open-Label Study of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children 6 through 11 Years of Age with Cystic Fibrosis and at Least One F508del Allele. Am J Respir Crit Care Med. 2021;203(12):1522-1532. doi:10.1164/rccm.202102-0509OC <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33734030/>
11. Elexacaftor, tezacaftor and ivacaftor fixed dose combination therapy for treating cystic fibrosis with the F508del mutation (ID1661) [nettdokument]. London: National Institute for Health and Care Excellence. Proposed [GID-TA10566]. [oppdatert 19. februar 2020; lest 16. september 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/proposed/gid-ta10566/documents>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
08.10.2021	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden
*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no . Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.	

Innspill til Nye metoder

Nye metoder samler innspill fra fagmiljøer i RHF-ene for å hjelpe Bestillerforum RHF med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på. Innspillene blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum RHF som også blir publisert på nyemetoder.no.

Det er behov for korte og konsise innspill fra fagpersoner med vekt på følgende spørsmål:

Metode ID2021_134 Elexakaftor/tezakaftor/ivakaftor (Kaftrio) til behandling av cystisk fibrose hos barn fra 6 til og med 11 år som har minst én F508del-mutasjon i CFTR-genet.	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Har teoretisk kunnskap, har ikke brukt trippelbehandlingen i klinisk praksis. U.t skal være utprøver i ny legemiddelstudie på personer > 6 år med CF der Kaftrio vil være kontrollmedikament
Er det klinisk behov for metoden?	Ja, CF er en alvorlig sykdom med betydelige redusert forventet levetid samt betydelig sykdomsbyrde (luftveisinfeksjoner, hoste, tung pust, etter hvert respirasjonssvikt, malabsorpsjon/ernæringsvikt, magesmerter, nedsatt livskvalitet) og tidkrevende behandling hele livet (daglig inhalasjons- behandling og tiltak for å flytte slim i luftveiene). Ny behandling/metoder som vil lette sykdomsbyrden og/eller forlenge levetiden for denne pasientgruppen vil ha stor verdi.
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Ingen klinisk erfaring med denne trippelbehandlingen.
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Ja, metoden bør prioriteres for en metodevurdering nå. Det foreligger nå en open-label studie som har vist klinisk signifikant effekt på lungefunksjon (FEV1), svetteklorid nivå (et mål på CFTR aktivitet), luftveissymptomer og ernæringsstatus (BMI) på barn mellom 6-11 år med genotype F508 el mutasjon + F508del/minimal function mutasjon (kulepunkt nr. 1 uker). Tilsvarende studie på denne trippelbehandlingen foreligger ikke på barn med «mildere» mutasjonskombinasjoner F508del + gating/residual function. Her foreligger data kun for personer fra 12 år, kulepunkt nr. 3 under. Det er grunn til å forvente at effekten på barn under 12 år er like god som

	på de over 12 år. Langtidsstudier på Kaftrio finnes ikke enda. I mangel på langtids-empiriske studier har man i en simuleringsmodell beregnet en bedret median overlevelse på >9 år innen en 10-års periode etter innføring av Kaftrio. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32855088/ Projecting the impact of delayed access to elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor for people with Cystic Fibrosis, Sanja Stanojevic et al. J of Cystic Fibrosis, March 2021.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Ja, jamfør 2021: A Phase 3 Open-Label Study of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children 6 through 11 Years of Age with Cystic Fibrosis and at Least One F508del Allele - PubMed (nih.gov) (Open-label studie på barn under 12 år med F508del+F508del/ minimal function mutasjon) 2019: Elexacaftor–Tezacaftor–Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele NEJM(randomisert dobbelt blindet placebo-kontrollert studie på pasienter fra 12 år og elder med F508del + minimal function mutasjon. Bedring i lungefunksjon (FEV1 økte med 14 %), svetteklorid, BMI, lungesyntomer og eksaserbasjoner) 2021: Triple Therapy for Cystic Fibrosis Phe508del–Gating and –Residual Function Genotypes NEJM (randomisert dobbelt blindet aktivt kontrollert studie (ivakaftor eller tezakaftor+ivakaftor) på pasienter fra og med 12 år med mutasjoner F508del + gating/residual function mutasjon. Trippelbehandling(Kaftrio) hadde tilleggseffekt på lungefunksjon (FEV1 +4%), svetteklorid og luftveissymptomer.) 2013: Efficacy and Safety of Ivacaftor in Patients Aged 6 to 11 Years with Cystic Fibrosis with a G551D Mutation (nih.gov) (randomisert dobbelt blindet placebo kontrollert studie på barn 6-11 år med minst en G551D mutasjon. Klinisk signifikant effekt på lungefunksjon, vekt og svetteklor (CFTR aktivitet) 2019: A phase 3 study of tezacaftor in combination with ivacaftor in children aged 6 through 11 years with cystic fibrosis - ScienceDirect (Open label studie på barn 6-11 år med CFTR mutasjon F508del+F508de/residual function. Effekt på svetteklor, ikke klinisk relevant enduring i lungefunksjon).
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli	Det finnes ikke annen etablert tilsvarende behandling for denne pasientgruppen.

tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	CF pasienter utvikler alvorlig lungesvikt i forholdsvis ung voksenalder. Kaftrio forbedrer lungefunksjonen og gir økt funksjon i CFTR. Det er sannsynlig at tidlig behandlingsoppstart vil kunne begrense den kontinuerlige lungeskaden som pågår i «CFlunger». Kaftrio har også blitt brukt som akuttmedisinsk tiltak med godt utfall hos CF pas med svært alvorlig lungesvikt. (Case report. Salvatore et al. Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor as rescue therapy in a patient with the cystic fibrosis genotype <i>F508DEL/G1244E</i>. 2021) <u>Moment til diskusjon:</u> Når sykdomsprosessen hos CF pasienter har utviklet seg til alvorlig lungesvikt er lungetransplantasjon et behandlingsalternativ. Det er mangel på lungetransplantat i Norge og Europa. Alle relevante behandlingsmetoder skal være forsøkt før transplantasjon. Det er et visst samarbeid over landegrensene for de som haster mest. Vil det kunne oppstå en situasjon der europeiske land ikke akseptere at CF pas uten Kaftrio behandling får tilbud om et transplantat?

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Mette Engan	Seksjonsoverlege	Barne- og ungdomsklinikken, Med 4 Haukeland Universitetssjukehus Helse Bergen HF

Samlet vurdering/prioritering (fylles ut av RHF-koordinator)

Metodevurdering anbefales.

Innspill til Nye metoder

Nye metoder samler innspill fra fagmiljøer i RHF-ene for å hjelpe Bestillerforum RHF med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på. Innspillene blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum RHF som også blir publisert på nyemetoder.no.

Det er behov for korte og konsise innspill fra fagpersoner med vekt på følgende spørsmål:

Metode ID2021_134 Elexakaftor/tezakaftor/ivakaftor (Kaftrio) til behandling av cystisk fibrose hos barn fra 6 til og med 11 år som har minst én F508del-mutasjon i CFTR-genet	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Metoden er tatt i bruk hos pasienter fra 12 år i store deler av den vestlige verden inklusive Danmark og Finland. Det var lik toleranse og sikkerhet for 6-11-åringene som det man har sett i de eldre årsgruppene. Også nytte/risiko-profilen for 6-11-åringene er tilsvarende den for de eldre årsgruppene. Fase-3 studien viste også viktige klinisk meningsfulle resultater i lungekapasitet , saltnivå i svetten, livskvalitet målt med Cystic Fibrosis Questionnaire Revised (CFQ-R) og vekt målt med kroppsmasseindex .
Er det klinisk behov for metoden?	Ja, dette vil bli standard behandling helt fra diagnosen stilles så fort det er tilgjengelig til en akseptabel pris.
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Det er bare en pasient i Norge som har brukte dette midlet. Vedkommende er i aldersspennet 12-18 år og har effekt på nivå med fase-3 studiene.
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Nei. Det er rimelig å fullføre den pågående metodevurderingen som gjelder fra 12 år (NyeMetoder ID2020_029) først. Å ta inn den foreslåtte indikasjonutvidelsen i ID2020_029 vil kunne forsinke tilgang til Kaftrio for de som trenger det mest. Barn 6-11 år med cystisk fibrose er relativt friske og kan vente på dette medikamentet, mens mange av de voksne pasientene bør ha rask tilgang hvis man blir enige i forhandlingene.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Ja, det er likevel lite langtidsstudier da det er et nytt medikament og dette er en kronisk

	sykdom som man ikke dør av i løpet av kort tid, men som gir tap av leveår dvs. pasientene har en median alder på 25 år (normalpop. 40 år). Det vil foreligge studier på 92 ukers open label for de over 12 år i november 2021 (formidles via NACFC digital konferanse). Det foreligger fase tre –studier for 6-11 år og fra 12 år som er publisert (se metodevarsel)
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Det er bare produsenten Vertex om pt har markedsført årsaksrettet behandling ved CF.
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Historikk: Metodevurdeingen NyeMetoder ID2020_029 : Det ble besluttet å ikke innføre Kafrio i januar 2021 pga pris alene, uten at det var gjort en reell kost-nytte beregning. Så ble vurderingen tatt opp igjen i august 2021 med lovnad om en rask prosess. Det var mye påtrykk fra pasientforeningen for å få metodevurderingen tatt opp igjen. Hvis man skal gå i gang med ID2021_134, så bør man gjøre det parallelt og ikke forårsake en utsettelse av den pågående metodevurderingen der rask tilgang til Kafrio vil være viktigere for de eldre pasientene.

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Egil Bakkeheim	Seksjonsoverlege	Norsk Senter for Cystisk Fibrose, BAR, OUS.

Samlet vurdering/prioritering (fylles ut av RHF-koordinator)

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_134

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansierungsansvar

Finansierungsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

5. Er finansierungsansvaret for metoden plassert hos RHF-ene?

JA ☒, siden 1.6.2020 NEI ☐

6. Innspill til plassering av finansierungsansvaret og evt. andre innspill relatert til finansierung:

Utvidet indikasjon, ingen endring i finansierungsansvar

Saksnummer 215-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_135 Kabozantinib (Cabometyx) til behandling av pasienter som er 12 år eller eldre med lokalavansert, eller metastatisk, differensiert skjoldbruskkjertelkreft som er refraktær eller ikke kvalifisert for radioaktivt jod og har progrediert under eller etter VEGFR-rettet behandling. (Metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Indikasjonsutvidelse
- Foreløpig ikke MT i Norge, men er under vurdering hos EMA. Metoden fikk MT i USA i september 2021.
- Legemiddelform: Tablett
- Proteinkinasehemmer: Hemmer flere reseptortyrosinkinaser.
- Skjoldbruskkjertelkreft kan deles i ulike typer. Differensiert skjoldbruskkjertelkreft (DTC) er vanligst med ca. 85 % av tilfellene.
- Avhengig av sykdommens stadium kan kreft i skjoldbruskkjertelen behandles med kirurgi, medikamentell tyroksinbehandling, radioaktivt jod og utvendig strålebehandling.
- Identifisert en fase III-studie som det foreligger resultater ifra.
- Fra før foreligger det en eller flere metoder med virkestoffet i Nye metoder.
- Beslutningsforum for nye metoder har innført minst en metode med virkestoffet tidligere f.ks. ID2017_046.
- Legemiddelverket foreslår en hurtig metodevurdering.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg (hele innspill vedlagt):

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø:

-Det er klinisk behov for metoden: Randomisert studie har vist effekt av kabozantinib mot placebo, for pasienter i andrelinje med progress etter tidligere behandling med enten lenvatinib eller sorafenib.

- Bør prioriteres for metodevurdering.

- Mener det foreligger tilstrekkelig med publisert kunnskap til å gjennomføre en metodevurdering.

-I dag finnes ikke andre kinasehemmere som er testet etter progresjon på lenvatinib eller sorafenib.

Samlet vurdering/prioritering: Metodevurdering anbefales.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø:

- Det er klinisk behov for metoden: Per i dag benyttes oftest lenvatinib i 1. linje for avansert radiojodrefraktær DTC hos voksne pasienter. (Vi har ingen godkjent kinasehemmerbehandling for pедиатriske DTC-pasienter.) Vi har også forhåndsgodkjennelse for sorafenib, men denne er i liten grad dokumentert effektiv i 2. linje, så tilgang på bedre dokumentert 2./3. linjebehandling er det et klinisk behov for.

-Bør prioriteres for metodevurdering: Det er et behov for dokumentert 2. linje multikinasehemmerbehandling for pasienter med avansert radiojodrefraktær DTC.

NYE METODER

-Mener det foreligger tilstrekkelig med publisert kunnskap til å gjennomføre en metodevurdering: Det er en relativt liten pasientpopulasjon, håper at en fase III-studie med 187 inkluderte pasienter kan vurderes tilstrekkelig.

-Andre forhold: Stiller spørsmål ved at behandlingen søkes tilgjengelig også for barn ned til 12 år. Hovedstudien som ligger til grunn var i prinsipp åpen for inklusjon ned til 16 år, men inkluderte så vidt jeg kan se ingen pediatriske pasienter. Ingen av de andre diagnosegruppene der kabozantinib er godkjent (inkludert MTC) har meg bekjent godkjenning for barn. Det forekommer meg også noe rart at de søker for barn som «har progrediert under eller etter VEGFR-rettet behandling», da vi ikke har godkjent 1. linje VEGFR-rettet behandling for barn med DTC (i motsetning til for MTC der vi har godkjenning for vandetanib for barn).

-Det er et par feil i metodevarslet under punkt 2 «Beskrivelse av metoden» vedrørende dagens behandling. (Se innspillet for disse.)

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Kan påvirke Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for utredning, behandling og oppfølging av kreft i skjoldbruskkjertelen, sist oppdatert 2017, er under revisjon. Ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassertes hos RHF-ene fra 01.05.2017. Overført fra Folketrygden.

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Kabozantinib (Cabometyx) til behandling av voksne og unge ≥ 12 år med lokalavansert eller metastatisk, differensiert skjoldbruskkjertelkreft (DTC), som er refraktær eller ikke kvalifisert for radioaktivt jod (RAI) og har progrediert under eller etter VEGFR-rettet behandling

1.1 Oppsummering*

Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA). Metoden har fått MT i USA i september 2021 (7).

1.2 Kort om metoden	1.3 Metodetype	1.5 Finansieringsansvar	1.6 Fagområde
ATC-kode: L01EX07 Virkestoffnavn: kabozantinib Handelsnavn: Cabometyx Legemiddelform: tablett, filmdrasjert MT-søker/innehaver: Ipsen Pharma (1)	☒ Legemiddel ☐ Annet: <i>diagnostikk/tester/medisinsk utstyr, prosedyre/organisatoriske tiltak</i> 1.4 Tag (merknad) ☐ Vaksine ☐ Genterapi ☐ Medisinsk stråling ☐ Companion diagnostics ☐ Annet:	☒ Spesialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd: blåresept ☐ Kommune ☐ Annet:	Kreftsykdommer; Hode- og halskreft
1.7 Bestillingsanbefaling	1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering		
Metodevurderinger ☐ Fullstendig metodevurdering ☒ Hurtig metodevurdering (CUA) ☐ Forenklet vurdering ☐ Avvente bestilling ☐ Ingen metodevurdering Kommentar:	☒ Klinisk effekt relativ til komparator ☒ Sikkerhet relativ til komparator ☒ Kostnader / Ressursbruk ☒ Kostnadseffektivitet Kommentar:		
	☐ Juridiske konsekvenser ☐ Etske vurderinger ☐ Organisatoriske konsekvenser ☐ Annet		

Folkehelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarslings. Metodevarslings skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Et metodevarsel er ingen vurdering av metoden. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. Metodevarsler som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres på nyemetoder.no. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Om MedNytt](https://om.mednytt.no).

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Kreft i skjoldbruskkjertelen er en sjelden kreftform. Denne krefttypen gir få symptomer, og kuler eller knuter i skjoldbruskkjertelen kan være første tegn på kreftsykdom. Skjoldbruskkjertelkreft kan deles i ulike typer. Differensiert skjoldbruskkjertelkreft (DTC) utgår fra folliklenes overflateceller, og er vanligst. DTC utgjør ca. 85 % av tilfellene. Sykdommen rammer flere kvinner enn menn. I 2018 var det 294 kvinner og 114 menn som fikk diagnosen. Halvparten av de som rammes er under 50 år (2, 3).

Dagens behandling

Det foreligger nasjonale behandlingsretningslinjer for kreft i skjoldbruskkjertelen oppdatert i 2017 (2). Avhengig av sykdommens stadium kan kreft i skjoldbruskkjertelen behandles med kirurgi, medikamentell tyroksinbehandling for å undertrykke tyreodeastimulerende hormon (TSHsuppresjon) og vekst av skjoldbruskkjertel, radioaktivt jod og utvendig strålebehandling. Hos 75-80 % av pasientene vil den kirurgiske behandlingen være helbredende. Ved de mer avanserte kreftsvulstene der det ikke foreligger fjernspredning, kan det være aktuelt å gi kombinasjon av utvendig strålebehandling og cellegiftbehandling før kirurgi. Ved utbredt kreftsykdom er behandlingen lindrende strålebehandling og eventuelt lindrende kirurgi. Profylaktisk thyroidektomi anbefales for alle med RET-mutasjon (2,4).

Virkningsmekanisme

Kabozantinib er et lite molekyl som hemmer flere reseptortyrosinkinaser (RTK) involvert i tumorvekst og angiogenese, patologisk benremodellering, legemiddelresistens og metastatisk progresjon av kreft. Kabozantinib ble vurdert for sin hemmende aktivitet mot en rekke kinaser, og ble identifisert som en hemmer av reseptorene MET (hepatocyt vektstfaktor-reseptorprotein) og VEGF (vaskulær endotelial vekstfaktor). I tillegg hemmer kabozantinib andre tyrosinkinaser, inkludert GAS6-reseptoren (AXL), RET, ROS1, TYRO3, MER, stamcellefaktorreseptoren (KIT), TRKB, FMS-lignende tyrosinkinase-3 (FLT3) og TIE-2 (5).

Tidligere godkjent indikasjon

Cabozantinib (Cabometyx) er fra tidligere indisert:

- Som monoterapi ved behandling av avansert nyrecellekarsinom (RCC) som førstelinjebehandling hos voksne med intermediær eller dårlig prognose, og/eller hos voksne etter tidligere vaskulær endotelvektstfaktor (VEGF)-rettet behandling.
- I kombinasjon med nivolumab som førstelinjebehandling hos voksne med avansert RCC.
- Som monoterapi ved behandling av hepatocellulært karsinom (HCC) hos voksne etter tidligere sorafenibbehandling (5).

Mulig indikasjon

Som monoterapi ved behandling av voksne og unge ≥ 12 år med lokalavansert eller metastatisk, differensiert skjoldbruskkjertelkreft (DTC), som er refraktær eller ikke kvalifisert for radioaktivt jod (RAI) og har progrediert under eller etter VEGFR-rettet behandling (7).

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

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

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst en randomisert kontrollert studie (RCT).

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter (≥ 16 år) med DTC som er tidligere behandlet eller uaktuell for behandling med radioaktivt jod (RAI), og som har fått tidligere behandling med VEGFR-rettet behandling (lenvatinib eller sorafenib) (N=258)	Kabozantinib 60 mg daglig eller Kabozantinib 20 mg daglig	Placebo	Primært: progresjonsfri overlevelse (PFS) Sekundære: totalrespons (ORR)	NCT03690388 XL184-311 COSMIC-311 Fase III	Resultater foreligger

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Metoden er foreslått til nasjonal vurdering (for status se NyeMetoder ID2017_096 og ID2017_046) - Andre behandlingsmetoder som omfatter samme sykdommen er foreslått til nasjonal metodevurdering (for status se Nye metoder ID2020_077 , ID2020_099 , ID2021_022).
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (6).
Metodevarsel	- Det foreligger minst et relevant metodevarsel (7).

4. Referanser

- (1) Cabometyx: EPAR - Product information (Norwegian), European Medicines Agency [oppdatert 13.08.2021]. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cabometyx-epar-product-information_no-0.pdf.
- (2) Helsedirektoratet. Thyreoideakreft (skjoldbruskkjertelkreft) – handlingsprogram. <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/thyreoideakreft-skjoldbruskkjertelkreft-handlingsprogram>
- (3) Kreft i skjoldbruskkjertelen. Kreftlex. [lest 10.09.21] Tilgjengelig fra: <https://kreftlex.no/Skjoldbruskkjertel>.
- (4) Kreft i skjoldkjertelen, tyreoidakreft. Norsk Helseinformatikk (NHI). (Oppdatert 27.01.2021). Tilgjengelig fra: <https://nhi.no/sykdommer/hormoner-og-naring/skjoldkjertelsykdommer/skjoldkjertelkreft/>
- (5) Preparatomtale Cabometyx: European Medicines Agency. (Oppdatert 13.08.2021) Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cabometyx-epar-product-information_no-0.pdf
- (6) Oba T, Chino T, Soma A, Shimizu T, Ono M, Ito T, Kanai T, Maeno K, Ito KI. [Comparative efficacy and safety of tyrosine kinase inhibitors for thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis](#). Endocr J. 2020 Dec 28;67(12):1215-1226.
- (7) Cabozantinib: Radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer - monotherapy in patients previously treated with VEGFR-targeted therapy [nettdokument]. Specialist Pharmacy Service, NHS. [oppdatert juli 2021; lest 30. august 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/cabozantinib/>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
08.10.2021	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden
*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no . Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.	

Innspill til Nye metoder

Nye metoder samler innspill fra fagmiljøer i RHF-ene for å hjelpe Bestillerforum RHF med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på. Innspillene blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum RHF som også blir publisert på nyemetoder.no.

Det er behov for korte og konsise innspill fra fagpersoner med vekt på følgende spørsmål:

Metode ID2021_135: Kabozantinib (Cabometyx) til behandling av voksne og unge $\geq$ 12 år med lokalavansert eller metastatisk, differensiert skjoldbruskkjertelkreft (DTC), som er refraktær eller ikke kvalifisert for radioaktivt jod (RAI) og har progrediert under eller etter VEGFR-rettet behandling	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Få pasienter med lokalavansert eller metastatisk DTC, ikke brukt kabozantinib tidligere
Er det klinisk behov for metoden?	Ja, randomisert studie (Cosmic) har vist effekt av kabozantinib mot placebo, for pasienter i andrelinje med progress etter tidligere behandlet med enten lenvatinib eller sorafenib
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Ja, men ikke spesifikt erfaring med kabozantinib
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Ja
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Ja, det foreligger fase III studie
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Ikke andre kinase hemmere som er testet etter progresjon på lenvatinib eller sorafenib
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Øystein Fluge	Overlege	Kreftavd. Haukeland universitetssjukehus, Helse Bergen HF

Samlet vurdering/prioritering (fylles ut av RHF-koordinator)

Metodevurdering anbefales.

Innspill til Nye metoder

Nye metoder samler innspill fra fagmiljøer i RHF-ene for å hjelpe Bestillerforum RHF med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på. Innspillene blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum RHF som også blir publisert på nyemetoder.no.

Det er behov for korte og konsise innspill fra fagpersoner med vekt på følgende spørsmål:

Metode ID2020_135: Kabozantinib (Cabometyx) til behandling av pasienter som er 12 år eller eldre med lokalavansert, eller metastatisk, differensiert skjoldbruskkjertelkreft som er refraktær eller ikke kvalifisert for radioaktivt jod og har progrediert under eller etter VEGFR-rettet behandling.	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Vår seksjon har erfaring med bruk av kabozantinib til voksne pasienter med medullært thyroideakarsinom (MTC), men da i kapeselformulering (Cometriq) og ikke tablettformulering (Cabometyx). MTC behandles også med høyere doser (startdose 140 mg x 1). Avdelingen har nok også erfaring med bruk av Cabometyx til andre diagnosegrupper.
Er det klinisk behov for metoden?	Ja, per i dag benyttes oftest lenvatinib i 1. linje for avansert radiojodrefraktær differensiert thyroideakreft (DTC) hos voksne pasienter (vi har ingen godkjent kinasehemmerbehandling for pediatriske DTC-pasienter). Vi har også forhåndsgodkjennelse for sorafenib, men denne er i liten grad dokumentert effektiv i 2. linje, så tilgang på bedre dokumentert 2./3. linjebehandling er det et klinisk behov for.
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Jeg har ikke erfaring med kabozantinib til DTC-pasienter eller til pediatriske pasienter, men vi har erfaring med andre multikinasehemmere til voksne DTC-pasienter og kabozantinib i høyere dose til MTC-pasienter.
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Ja, det er et behov for dokumentert 2. linje multikinasehemmerbehandling for pasienter med avansert radiojodrefraktær DTC
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Ja, gitt at dette er en relativt liten pasientpopulasjon, håper jeg at en fase III-studie med 187 inkluderte pasienter kan vurderes tilstrekkelig.
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Allerede til vurdering i Nye metoder er NTRK-hemmere (larotrectinib, entrectinib) og RET-hemmere (selpercatinib). Men dette vil i tilfelle godkjenning kun være aktuell behandling i 2. linje for en mindre undergruppe DTC-pasienter med de aktuelle molekylære endringene (NTRK- eller RET-fusjon). Videre foregår kliniske studier på kombinert lenvatinib/pembrolizumab ved DTC, men resultater er ikke publisert.
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Jeg stiller spørsmål ved at behandlingen søkes tilgjengelig også for barn ned til 12 år. Hovedstudien som ligger til grunn (COSMIC-311) var i prinsipp åpen for inklusjon ned til 16 år, men inkluderte så vidt jeg kan se ingen pediatriske pasienter. Ingen av de andre diagnosegruppene der kabozantinib er godkjent (inkludert MTC) har meg bekjent godkjennelse for barn. Det

	forekommer meg også noe rart at de søker for barn som «har progrediert under eller etter VEGFR-rettet behandling», da vi ikke har godkjent 1. linje VEGFR-rettet behandling for barn med DTC (i motsetning til for MTC der vi har godkjennelse for vandetanib for barn). Videre er det et par feil under pkt 2 «Beskrivelse av metoden» > «Dagens behandling»: 1) Det står at «Ved de mer avanserte kreftsvulstene...kombinasjon av utvendig strålebehandling og cellegiftbehandling før kirurgi». Dette gjelder ved anaplastisk thyroideakarsinom (ATC). Dersom vi må gi primær strålebehandling mot DTC, gis det ikke i kombinasjon med cellegift. 2) Det står at «Profylatisk thyroidectomi anbefales for alle med RET-mutasjon». Her blander de nok DTC og MTC. Ved kimcelle RET-mutasjon (MEN2A/B) anbefales profylaktisk thyroidectomi ved høy risiko for utvikling av MTC. Ved DTC sees svært sjeldent kimcelle RET-mutasjon, derimot sees av og til somatisk RET-fusjon, men dette vil jo være etter at kreften er konstantert, slik at profylaktisk inngrep ikke er relevant.
--	--

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Elin Hallan Naderi	Overlege (fagansvarlig thyroideaonkologi)	Seksjon for hode-/halskreft Avdeling for kreftbehandling Oslo universitetssykehus

Samlet vurdering/prioritering (fylles ut av RHF-koordinator)

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_135

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

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

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for utredning, behandling og oppfølging av kreft i skjoldbruskkjertelen, sist oppdatert 2017, er under revisjon.

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn: Kaja Fjell Jørgensen
E-post: kaja.fjell.jorgensen@helsedir.no
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.5.2017 NEI ☐

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

Overført fra Folketrygden

Saksnummer 216-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_136 Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med fluoropyrimidin- og platinabasert kjemoterapi til førstelinjehandling av voksne pasienter med inoperabel, avansert, tilbakevendende eller metastatisk spiserørskreft av typen plateepitelkarsinom. (Metodevarslet)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Indikasjonsutvidelse
- Foreløpig ikke MT i Norge, EU eller USA men er under vurdering hos EMA.
- Fra før foreligger det flere metoder med virkestoffet (nivolumab) i Nye metoder.
- Beslutningsforum for nye metoder har innført metoder med virkestoffet (nivolumab) tidligere
- Legemiddelform: konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
- Monoklonalt antistoff som binder seg til PD-1-reseptor og virker ved å stoppe nedreguleringen av kroppens immunforsvar og i stedet stimulerer til angrep på kreftceller.
- Foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst en klinisk studie (randomisert, åpen fase III-studie).
- Legemiddelverket foreslår en hurtig metodevurdering (CUA).

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg (hele innspill vedlagt):

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø: Fagmiljøet har ingen spesifikke innspill utover at metodevurdering og forhåpentligvis tilgjengelighet av dette medikamentet for aktuell problemstilling gjennomføres.

Samlet vurdering/prioritering: Metodevurdering anbefales.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Ingen innspill

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassertes hos RHF-ene fra 01.05.2017. Overført fra Folketrygden.

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med fluoropyrimidin- og platinabasert kjemoterapi til førstelinjehandling av voksne pasienter med inoperabel, avansert, tilbakevendende eller metastatisk spiserørskreft av typen plateepitelkarsinom (ESCC)

1.1 Oppsummering*

Metoden omfatter en indikasjonutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) (1).

1.2 Kort om metoden	1.3 Metodetype	1.5 Finansieringsansvar	1.6 Fagområde
ATC-kode: L01XC17 Virkestoffnavn: nivolumab Handelsnavn: Opdivo Legemiddelform: konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning MT-søker/innehaver: Bristol-Myers Squibb (1)	☒ Legemiddel ☐ Annet: <i>diagnostikk/tester/medisinsk utstyr, prosedyre/organisatoriske tiltak</i> 1.4 Tag (merkna) ☐ Vaksine ☐ Genterapi ☐ Medisinsk stråling ☐ Companion diagnostics ☐ Annet:	☒ Specialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd: blåresept ☐ Kommune ☐ Annet:	Kreftsykdommer; Mage- og tarmkreft
1.7 Bestillingsanbefaling	1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering		
Metodevurderinger ☐ Fullstendig metodevurdering ☒ Hurtig metodevurdering (CUA) ☐ Forenklet vurdering ☐ Avvente bestilling ☐ Ingen metodevurdering Kommentar:	☒ Klinisk effekt relativ til komparator ☒ Sikkerhet relativ til komparator ☒ Kostnader / Ressursbruk ☒ Kostnadseffektivitet Kommentar:		
☐ Juridiske konsekvenser ☐ Etske vurderinger ☐ Organisatoriske konsekvenser ☐ Annet			

Folkehelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarsling. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Et metodevarsel er ingen vurdering av metoden. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. Metodevarsler som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres på nynetoder.no. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Om MedNytt](https://om.mednytt.no).

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Kreft i spiserøret er en relativt sjelden kreftform i Norge med i underkant av 300 nye tilfeller diagnostisert hvert år (2). Typiske tidlige symptomer er svelgevansker, vekttap og slimdannelse. De to hovedformene av spiserørskreft er plateepitelkarsinom (ESCC), som utgår fra slimhinneceller, og adenokarsinom (AC), som utgår fra kjertellev, med en klar overvekt av adenokarsinom (ca. 80 %) i Norge. Risikofaktorer for plateepitelkarsinom inkluderer tobakk og alkohol (3), og insidensen har vært synkende de senere årene (2). Disse risikofaktorene deles med andre plateepitelkarsinomer i øre-nese-hals (ØNH)-regionen, og spiserørskreft forekommer gjerne i forbindelse med annen ØNH-kreft eller som senskade etter tidligere strålebehandling for kreft i overkroppen. Fordi sykdommen oftest blir diagnostisert sent i forløpet er prognosen ofte dårlig. Det anslås at rundt 70 % av pasientene er inoperable (2). Tall fra Kreftregisteret viser at relativ 5-års overlevelse for pasienter med fjernmetastaser var under 5 % i perioden 2013-2017, med noe bedre overlevelse for menn. Gjennomsnittsalder ved diagnosetidspunkt er rundt 70 år, og tre ganger så mange menn som kvinner utvikler denne sykdommen (2, 3). I en tidligere metodevurdering har det blitt estimert at omtrent 20 pasienter har ESCC i avansert stadium (metastatisk og utbredt sykdom) ved diagnosetidspunkt hvert år i Norge (4).

Dagens behandling

Det foreligger nasjonale behandlingsretningslinjer oppdatert i 2020 (3). Disse påpeker viktigheten av å lindre plager ved lokale symptomer som dysfagi, smerter og slimdannelse, og å opprettholde en normal ernæringsfunksjon. Metastatisk spiserørskreft er ikke mulig å kurere og all behandling er palliativ med mål om å forlenge levetid og øke livskvalitet. Cellegiftbehandling i ulike kombinasjoner er anbefalt.

- Førstelinjebehandling:

- Som hovedregel bør et tostoffs regime med et fluoropyrimidin i kombinasjon med oksaliplatin, irinotekan eller et taksan vurderes.
- Trippelregimer kan vurderes til yngre pasienter i god allmenntilstand (ECOG 0-1¹) (3).

Virkningsmekanisme

Nivolumab er et monoklonalt antistoff som binder seg til PD-1 (programmert celledød-1)-reseptor og virker ved å stoppe nedreguleringen av kroppens immunforsvar og i stedet stimulerer til angrep på kreftceller (5).

Tidligere godkjent indikasjon

Andre godkjente indikasjoner for nivolumab inkluderer behandling av melanom, ikke-småcellet lungekreft, malignt pleuralt mesoteliom, nyrecellekarsinom, klassisk Hodgkins lymfom, plateepitelkreft i hode og hals, urotelialt karsinom, kolorektalkreft, plateepitelkarsinom i øsofagus (ESCC) etter tidligere fluoropyrimidin- og platinabasert kombinasjonskemoterapi, og adjuvant behandling av kreft i øsofagus eller den gastroøsofageale overgangen (OC eller GEJC) (5).

Mulig indikasjon

Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med fluoropyrimidin- og platinabasert kjemoterapi til førstelinjebehandling av voksne pasienter med inoperabelt, avansert, tilbakevendende eller metastatisk plateepitelkarsinom i øsofagus (ESCC) (1).

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

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

¹ ECOG: Et internasjonalt klassifikasjonssystem som beskriver pasientens funksjonsstatus. Funksjonsstatus graderes i en skala fra 0 til 5, der ECOG 0: «I stand til å utføre enhver normal aktivitet uten begrensning»; ECOG 1: «Ikke i stand til fysisk krevende aktivitet, men oppegående og i stand til å utføre lett arbeid»; ECOG 2: «Oppegående og i stand til all egenpleie, men ikke i stand til noe arbeid; oppe og i bevegelse mer enn 50 % av våken tid»; ECOG 3: «Bare i stand til begrenset egenpleie; bundet til seng eller stol mer enn 50 % av våken tid»; ECOG 4: «Helt hjelpetrengende; klarer ikke noen egenpleie; helt bundet til seng eller stol»; og ECOG 5: «Død».

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst en klinisk studie [randomisert, kontrollert studie (RCT)].

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne (≥ 18 år) med inoperabelt avansert, tilbakevendende eller metastatisk ESCC som ikke er tidligere behandlet (n = 970)	nivolumab + ipilimumab eller nivolumab + cisplatin + fluorouracil	cisplatin + fluorouracil	Primære: totaloverlevelse (OS), progresjonsfri overlevelse (PFS) Sekundære: inkluderer objektiv responsrate (ORR)	NCT03143153 CheckMate 648 Randomisert, åpen fase III-studie.	Resultater for primære utfallsmål foreligger.

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Per 1. september 2021 er tre metoder (to legemidler) registrert i Nye metoder for behandling av spiserørskreft (ID2020_026 (nivolumab), ID2019_063 og ID2021_030). - Per 1. september 2021 er nivolumab registrert 25 ganger i Nye metoder alene eller i kombinasjon med et annet legemiddel.
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (6).
Metodevarsel	- Det foreligger minst et relevant metodevarsel (1).

4. Referanser

- (1) Nivolumab. Specialist Pharmacy Service. [hentet 13 september 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/nivolumab/>
- (2) Cancer in Norway 2019. Kreftregisteret. [publisert oktober 2020]. Tilgjengelig fra: https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2019/cin_report.pdf
- (3) Spiserørskreft – handlingsprogram. Helsedirektoratet. [oppdatert 7 februar 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/spiserørskreft-handlingsprogram>
- (4) Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste. ID2020_026 Nivolumab (Opdivo) til behandling av voksne pasienter med inoperabelt avansert, tilbakevendt eller metastatisk spiserørskreft av typen plateepitelkarsinom etter tidligere behandling med fluoropyrimidin- og platinabasert kjemoterapi. Statens legemiddelverk. [publisert 12 februar 2021]. Tilgjengelig fra: https://nyemotoder.no/Documents/Rapporter/ID2020_026_Nivolumab_Opdivo_spiser%C3%B8rskreft%20-%20hurtig%20metodevurdering%20-%20offentlig%20versjon.pdf
- (5) Preparatomtale Opdivo. Statens legemiddelverk. [hentet 13 september 2021]. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_no.pdf
- (6) Nivolumab with platinum-based chemotherapy for advanced unresectable, recurrent or metastatic previously untreated oesophageal cancer [ID2712]. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). [hentet 13 september 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10572/documents>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
08.10.2021	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden
*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no . Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.	

Innspill til Nye metoder

Nye metoder samler innspill fra fagmiljøer i RHF-ene for å hjelpe Bestillerforum RHF med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på. Innspillene blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum RHF som også blir publisert på nyemetoder.no.

Det er behov for korte og konsise innspill fra fagpersoner med vekt på følgende spørsmål:

ID2021_136 Nivolumab (Opdivo) som kombinasjonsbehandling med fluoropyrimidin- og platinabasert kjemoterapi	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	
Er det klinisk behov for metoden?	
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Fagmiljøet har ingen spesifikke innspill utover at metodevurdering og forhåpentligvis tilgjengelighet av dette medikamentet for aktuell problemstilling gjennomføres.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Bjørnar Gilje	Avd. overlege	Avd. for blod og kreftsykdommer Stavanger universitetssjukehus Helse Stavanger HF

Samlet vurdering/prioritering (fylles ut av RHF-koordinator)

Metodevurdering anbefales.

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_136

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:

E-post:

Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansierungsansvar

Finansierungsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

5. Er finansierungsansvaret for metoden plassert hos RHF-ene?

JA ☒, siden 1.5.2017 NEI ☐

6. Innspill til plassering av finansierungsansvaret og evt. andre innspill relatert til finansierung:

Overført fra Folketrygden

Saksnummer 217-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_137 Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med ipilimumab (Yervoy) til førstelinjebehandling av voksne pasienter med inoperabel, avansert, tilbakevendende eller metastatisk spiserørskreft av typen plateepitelkarsinom (ESCC). (Metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Indikasjonsutvidelse.
- Foreløpig ikke MT i Norge, EU eller USA men er under vurdering hos EMA.
- Fra før foreligger det flere metoder med virkestoffene nivolumab og ipilimumab i kombinasjon i Nye metoder.
- Beslutningsforum for nye metoder har innført flere metoder med kombinasjonen nivolumab og ipilimumab tidligere.
- Legemiddelform: konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.
- Metoden går ut på å kombinere to humane monoklonale antistoffer. Nivolumab er en anti-PD-1 hemmer og ipilimumab er en anti-CTLA-4- hemmer.
- Foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst en klinisk studie (randomisert, åpen fase III-studie).
- Legemiddelverket foreslår en hurtig metodevurdering (CUA).

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg (hele innspill vedlagt):

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Ingen innspill

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassertes hos RHF-ene fra 01.05.2017. Overført fra Folketrygden.

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med ipilimumab (Yervoy) til førstelinjehandling av voksne pasienter med inoperabel, avansert, tilbakevendende eller metastatisk spiserørskreft av typen plateepitelkarsinom (ESCC)

1.1 Oppsummering*

Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) (1).

1.2 Kort om metoden	1.3 Metodetype	1.5 Finansieringsansvar	1.6 Fagområde
ATC-kode: L01XC17/L01XC11 Virkestoffnavn: nivolumab/ipilimumab Handelsnavn: Opdivo/Yervoy Legemiddelform: konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning MT-søker/innehaver: Bristol-Myers Squibb (1)	☒ Legemiddel ☐ Annet: <i>diagnostikk/tester/medisinsk utstyr, prosedyre/organisatoriske tiltak</i> 1.4 Tag (merkna) ☐ Vaksine ☐ Genterapi ☐ Medisinsk stråling ☐ Companion diagnostics ☐ Annet:	☒ Specialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd: blåresept ☐ Kommune ☐ Annet:	Kreftsykdommer; Mage- og tarmkreft
1.7 Bestillingsanbefaling	1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering		
Metodevurderinger ☐ Fullstendig metodevurdering ☒ Hurtig metodevurdering (CUA) ☐ Forenklet vurdering ☐ Avvente bestilling ☐ Ingen metodevurdering Kommentar:	☒ Klinisk effekt relativ til komparator ☒ Sikkerhet relativ til komparator ☒ Kostnader / Ressursbruk ☒ Kostnadseffektivitet Kommentar: ☐ Juridiske konsekvenser ☐ Etske vurderinger ☐ Organisatoriske konsekvenser ☐ Annet		

Folkehelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarslings. Metodevarslings skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Et metodevarsel er ingen vurdering av metoden. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. Metodevarsler som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres på nynetoder.no. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Om MedNytt](https://om.mednytt.no).

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Kreft i spiserøret er en relativt sjelden kreftform i Norge med i underkant av 300 nye tilfeller diagnostisert hvert år (2). Typiske tidlige symptomer er svelgevansker, vekttap og slimdannelse. De to hovedformene av spiserørskreft er plateepitelkarsinom (ESCC), som utgår fra slimhinneceller, og adenokarsinom (AC), som utgår fra kjertellev, med en klar overvekt av adenokarsinom (ca. 80 %) i Norge. Risikofaktorer for plateepitelkarsinom inkluderer tobakk og alkohol (3), og insidensen har vært synkende de senere årene (2). Disse risikofaktorene deles med andre plateepitelkarsinomer i øre-nese-hals (ØNH)-regionen, og spiserørskreft forekommer gjerne i forbindelse med annen ØNH-kreft eller som senskade etter tidligere strålebehandling for kreft i overkroppen. Fordi sykdommen oftest blir diagnostisert sent i forløpet er prognosen dårlig. Det anslås at rundt 70 % av pasientene er inoperable (2). Tall fra Kreftregisteret viser at relativ 5-års overlevelse for pasienter med fjernmetastaser var under 5 % i perioden 2013-2017, med noe bedre overlevelse for menn. Gjennomsnittsalder ved diagnosetidspunkt er rundt 70 år, og tre ganger så mange menn som kvinner utvikler denne sykdommen (2, 3). I en tidligere metodevurdering har det blitt estimert at omtrent 20 pasienter har ESCC i avansert stadium (metastatisk og utbredt sykdom) ved diagnosetidspunkt hvert år i Norge (4).

Dagens behandling

Det foreligger nasjonale behandlingsretningslinjer oppdatert i 2020 (3). Disse påpeker viktigheten av å lindre plager ved lokale symptomer som dysfagi, smerter og slimdannelse, og å opprettholde en normal ernæringsfunksjon. Metastatisk spiserørskreft er ikke mulig å kurere og all behandling er palliativ med mål om å forlenge levetid og øke livskvalitet. Cellegiftbehandling i ulike kombinasjoner er anbefalt.

- Førstelinjebehandling:

- Som hovedregel bør et tostoffs regime med et fluoropyrimidin i kombinasjon med oksaliplatin, irinotekan eller et taksan vurderes.
- Trippelregimer kan vurderes til yngre pasienter i god allmenntilstand (ECOG 0-1¹) (3).

Virkningsmekanisme

Metoden går ut på å kombinere nivolumab og ipilimumab, to humane monoklonale antistoffer:

- Nivolumab er en PD-1 (programmert celledød-1)-hemmer som virker ved å stoppe nedreguleringen av kroppens immunforsvar og i stedet stimulerer til angrep på kreftceller (5).
- Ipilimumab er en CTLA4 (cytotoksisk T-lymfocyt-antigen-4)-hemmer som blokkerer hemmingen av T-celler og med dette fremmer direkte angrep av T-celler mot tumorceller. Ipilimumab kan også selektivt regulere forholdet mellom T-effektorceller og regulatoriske T-celler som driver tumorcelledød (6).

Kombinert nivolumab- (anti-PD-1) og ipilimumab- (anti-CTLA-4)-mediert hemming resulterer i forbedret antitumorrespons (5).

Tidligere godkjent indikasjon

Andre godkjente indikasjoner for kombinasjonsbehandling med nivolumab og ipilimumab er melanom, nyrecellekarsinom, ikke-småcellet lungekreft, malignt pleuralt mesoteliom og dMMR eller MSI-H kolorektalkreft.

For fullstendig omtale av tidligere godkjente indikasjoner for nivolumab og ipilimumab se preparatomtalen til Opdivo (5) og Yervoy (6).

Mulig indikasjon

Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med ipilimumab (Yervoy) til førstelinjebehandling av voksne pasienter med inoperabelt, avansert, tilbakevendende eller metastatisk plateepitelkarsinom i øsofagus (ESCC) (1).

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

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

Kommentar fra FHI:

¹ ECOG: Et internasjonalt klassifikasjonssystem som beskriver pasientens funksjonsstatus. Funksjonsstatus graderes i en skala fra 0 til 5, der ECOG 0: «I stand til å utføre enhver normal aktivitet uten begrensning»; ECOG 1: «Ikke i stand til fysisk krevende aktivitet, men oppegående og i stand til å utføre lett arbeid»; ECOG 2: «Oppegående og i stand til all egenpleie, men ikke i stand til noe arbeid; oppe og i bevegelse mer enn 50 % av våken tid»; ECOG 3: «Bare i stand til begrenset egenpleie; bundet til seng eller stol mer enn 50 % av våken tid»; ECOG 4: «Helt hjelpetrengende; klarer ikke noen egenpleie; helt bundet til seng eller stol»; og ECOG 5: «Død».

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst en klinisk studie [randomisert, kontrollert studie (RCT)].

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne (≥ 18 år) med inoperabelt avansert, tilbakevendt eller metastatisk ESCC som ikke er tidligere behandlet (n = 970)	Nivolumab + ipilimumab eller nivolumab + cisplatin + fluorouracil	Cisplatin + fluorouracil	Primære: totaloverlevelse (OS), progresjonsfri overlevelse (PFS) Sekundære: Inkluderer objektiv responsrate (ORR)	NCT03143153 CheckMate 648 Randomisert, åpen fase III-studie.	Resultater for primære utfallsmål foreligger.

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Per 1. september 2021 er tre metoder (to legemidler) registrert i Nye metoder for behandling av spiserørskreft (ID2020_026 (nivolumab), ID2019_063 og ID2021_030). - Per 1. september 2021 er nivolumab registrert 25 ganger i Nye metoder alene eller i kombinasjon med et annet legemiddel. Ipilimumab er registrert åtte ganger, en gang som monoterapi, ellers i kombinasjon med nivolumab.
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Det pågår minst en relevant internasjonal metodevurdering (7).
Metodevarsel	- Det foreligger minst et relevant metodevarsel (1, 8).

4. Referanser

- (1) Nivolumab. Specialist Pharmacy Service. [hentet 13 september 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/nivolumab/>
- (2) Cancer in Norway 2019. Kreftregisteret. [publisert oktober 2020]. Tilgjengelig fra: https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2019/cin_report.pdf
- (3) Spiserørskreft – handlingsprogram. Helsedirektoratet. [oppdatert 7 februar 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/spiserorskreft-handlingsprogram>
- (4) Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste. ID2020_026 Nivolumab (Opdivo) til behandling av voksne pasienter med inoperabelt avansert, tilbakevendt eller metastatisk spiserørskreft av typen plateepitelkarsinom etter tidligere behandling med fluoropyrimidin- og platinabasert kjemoterapi. Statens legemiddelverk. [publisert 12 februar 2021]. Tilgjengelig fra: https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2020_026_Nivolumab_Opdivo_spiser%C3%B8rskreft%20-%20hurtig%20metodevurdering%20-%20offentlig%20version.pdf
- (5) Preparatomtale Opdivo. Statens legemiddelverk. [hentet 13 september 2021]. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_no.pdf
- (6) Preparatomtale Yervoy. Statens legemiddelverk. [hentet 13 september 2021]. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yervoy-epar-product-information_no.pdf
- (7) Nivolumab with ipilimumab for untreated unresectable metastatic oesophageal squamous cell carcinoma [ID1629]. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). [hentet 13 september 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10576>
- (8) Nivolumab in combination with ipilimumab for oesophageal squamous cell carcinoma – first line. Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory. [publisert april 2019]. Tilgjengelig fra: <https://www.io.nihr.ac.uk/report/nivolumab-in-combination-with-ipilimumab-for-oesophageal-squamous-cell-carcinoma-first-line/>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
08.10.2021	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden
*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no . Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.	

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_137

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.5.2017 NEI ☐

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

Overført fra Folketrygden

Saksnummer: 218-21

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder
Dato:	11.11.2021

Håndtering av Covid-19-legemidler i Nye metoder

På forrige møte i Bestillerforum for nye metoder ble sak 198-21 (ID2021_122) utsatt.

Sekretariatet for Nye metoder setter opp en sak for å legge til rette for en diskusjon av håndteringen av covid-19-legemidler i Nye metoder.

Saksnummer: 219-21

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder
Dato:	11.11.2021

Metodevarsel utsatt fra møte 25.10.2021: ID2021_122 Anakinra (Kineret)

På forrige møte i Bestillerforum for nye metoder ble behandlingen av metodevarslet ID2021_122 Anakinra (Kineret) til behandling av covid-19 hos voksne med pneumoni og risiko for å utvikle alvorlig respirasjonssvikt utsatt.

Tidligere saksnummer: **198-21**

Saksnummer 219-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_122 Anakinra (Kineret) til behandling av covid-19 hos voksne med pneumoni og risiko for å utvikle alvorlig respirasjonssvikt. (Metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Indikasjonsutvidelse.
- Foreløpig ikke MT i Norge eller EMA, men er under vurdering hos EMA.
- Legemiddelform: Injeksjonsvæske
- Immunsuppressivt middel, interleukinhemmer (IL-hemmer). Anakinra er et antistoff mot interleukin-1-reseptor.
- Generell behandling av covid-19 består av febernedssettende, oksygentilførsel og intravenøs væske etter behov. Bruk av respirator er aktuelt hos kritisk syke på intensivavdelingen. De fleste pasienter vil få behandling som reduserer risikoen for blodpropp. Per i dag anbefales også immundempende behandling med kortikosteroider og IL-6-hemmer (som tocilizumab) hos alvorlig og kritisk syke.
- Metoden vil ikke medføre bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis).
- Identifisert en dobbeltblindet randomisert fase III-studie mot placebo som er estimert avsluttet i desember i år, og en Fase II studie som har publisert foreløpige resultater.
- Legemiddelverket foreslår at det ikke gis oppdrag om en metodevurdering.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg (hele innspill vedlagt):

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Påvirker p.t ingen Nasjonale faglige retningslinjer/krefthandlingsprogrammer.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 01.06.2006.

Indikasjonsutvidelse, brukes ved en rekke andre tilstander, ingen endring i finansieringsansvar.

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Anakinra (Kineret) til behandling av covid-19 hos voksne pasienter med pneumoni med risiko for å utvikle alvorlig respirasjonssvikt

1.1 Oppsummering*

Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) (1).

1.2 Kort om metoden	1.3 Metodetype	1.5 Finansieringsansvar	1.6 Fagområde
ATC-kode: L04AC03 Virkestoffnavn: Anakinra Handelsnavn: Kineret Legemiddelform: Injeksjonsvæske, oppløsning MT-søker/innehaver: Swedish Orphan Biovitrum (1)	☒ Legemiddel ☐ Annet: 1.4 Tag (merknad) ☐ Vaksine ☐ Genterapi ☐ Medisinsk stråling ☐ Companion diagnostics ☐ Annet:	☒ Specialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd: blåresept ☐ Kommune ☐ Annet:	Infeksjonssykdommer
1.7 Bestillingsanbefaling	1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering		
Metodevurderinger ☐ Fullstendig metodevurdering ☐ Hurtig metodevurdering (CUA) ☐ Forenklet vurdering ☐ Avvente bestilling ☒ Ingen metodevurdering Kommentar:	☒ Klinisk effekt relativ til komparator ☒ Sikkerhet relativ til komparator ☒ Kostnader / Ressursbruk ☒ Kostnadseffektivitet Kommentar: ☐ Juridiske konsekvenser ☐ Etske vurderinger ☐ Organisatoriske konsekvenser ☐ Annet		

Folkehelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarslings. Metodevarslings skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Et metodevarsel er ingen vurdering av metoden. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. Metodevarsler som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres på nyemetoder.no. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Om MedNytt](https://om.mednytt.no).

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Covid-19 (coronavirus disease 2019) skyldes koronaviruset SARS-Cov-2, som ble identifisert i januar 2020. Viruset er svært smittsomt og smitter hovedsakelig via dråpe- og kontaktsmitte. Inkubasjonstiden er vanligvis 4-5 dager. Nesten alle smittede utvikler symptomer innen 10 dager. Noen personer, særlig barn, kan ha covid-19 uten å utvikle symptomer, men de fleste syke får milde luftveissymptomer som går over uten behov for behandling i løpet av en til to uker. Etter 4-7 dager med milde symptomer utvikler noen lungebetennelse (pneumoni) med tung pust, forverring av hoste og stigende feber. En del covid-19-pasienter har behov for å bli innlagt på sykehus, og noen av dem trenger intensivbehandling. Ved kritisk sykdom ses oftest en kraftig inflammatorisk aktivering med forhøyede verdier av inflammatoriske markører (for eksempel CRP, ferritin, IL-6). Komplikasjoner som lungeskade, hjerte- og karsykdom og koagulasjonsforstyrrelser kan oppstå. Dødsfall forekommer blant noen av de som blir alvorlig syke. Innleggelse, intensivbehandling og dødsfall er vanligere hos eldre og personer med underliggende sykdommer (2).

Så langt i pandemien har 4 818 pasienter blitt lagt inn på norske sykehus grunnet covid-19, 912 av disse på intensivavdeling (3). Hvor mange pasienter med covid-19 som vil kunne være aktuelle for behandling med anakinra vil i stor grad avhenge av den videre smittesituasjonen for SARS-Cov-2.

Dagens behandling

Det finnes vaksine mot SARS-Cov-2 som gir god beskyttelse hos fullvaksinerte. Det finnes ikke spesifikke antivirale legemidler mot SARS-Cov-2 godkjent i Norge. Generell behandling av covid-19 består av febernedssettende, oksygentilførsel og intravenøs væske etter behov. Bruk av respirator er aktuelt hos kritisk syke på intensivavdelingen. De fleste pasienter vil få behandling som reduserer risikoen for blodpropp (4). Per i dag anbefales også immundempende behandling med kortikosteroider og IL-6-hemmer (som tocilizumab) hos alvorlig og kritisk syke (5).

Virkningsmekanisme

Anakinra er immunsuppressivt middel (et legemiddel som reduserer immunsystemets aktivitet). Anakinra er et antistoff mot interleukin-1-reseptor. Det hemmer effekten av interleukin-1, som er en viktig inflammatorisk mediator. Dette kan også tenkes å redusere inflammasjon og vevsskade ved en covid-19-infeksjon (1, 6).

Tidligere godkjent indikasjon

Revmatoid artritt (RA) - Kineret er indisert i kombinasjon med metotreksat for behandling av symptomer hos voksne med RA som ikke oppnår tilstrekkelig effekt med metotreksat alene.

Periodiske febersyndromer - Kineret er indisert til behandling av følgende autoinflammatoriske periodiske febersyndromer hos voksne, ungdommer, barn og spedbarn i alderen 8 måneder eller eldre med en kroppsvekt på 10 kg eller mer:

- Cryopyrinassosierte periodiske syndromer (CAPS), inkludert neonatal-onset multisystem inflammatorisk sykdom (NOMID)/ kronisk infantilt neurologisk, kutant, artikulært syndrom (CINCA), Muckle-Wells syndrom (MWS) og familiær kulde autoinflammatorisk syndrom (FCAS)
- Familiær middelhavsfeber (FMF): Kineret er indisert til behandling av familiær middelhavsfeber (FMF). Kineret bør gis i kombinasjon med kolkisin, hvis det er hensiktsmessig.
- Stills sykdom - Kineret er indisert til voksne, ungdommer, barn og spedbarn i alderen 8 måneder eller eldre med en kroppsvekt på 10 kg eller mer, for behandling av Stills sykdom, inkludert systemisk juvenil idiopatisk artritt (sJIA) og Stills sykdom i voksen alder (AOOS), med aktive systemiske trekk av moderat til høy sykdomsaktivitet, eller hos pasienter med fortsatt sykdomsaktivitet etter behandling med ikke-steroidale antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) eller glukokortikoider. (6)

Mulig indikasjon

Behandling av covid-19 hos voksne pasienter med pneumoni med risiko for alvorlig respirasjonssvikt (1)

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

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

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst én dobbeltblindet, randomisert placebokontrollert fase III-studie.

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Sykehusinnlagte pasienter i Hellas og Italia ≥ 18 år med covid-19 og nedre luftveisinfeksjon med suPAR (løselig urokinase plasminogenaktivatorreseptor)-nivå ≥ 6 ng/ml n = 606	100 mg anakinra subkutan daglig i 10 dager	Placebo subkutan daglig i 10 dager	Frekvensdistribusjon av hver score av WHO's 11-punkts Clinical Progression Scale	NCT04680949 SAVE-MORE Fase III, dobbeltblindet, randomisert	Estimert avsluttet i desember 2021
Sykehusinnlagte pasienter i Hellas ≥ 18 år med covid-19 og nedre luftveisinfeksjon med suPAR-nivå ≥ 6 ng/ml Estimert n = 1000	100 mg anakinra subkutan daglig i 10 dager	Ingen	Andel pasienter som utvikler alvorlig respirasjonssvikt	NCT04357366 SAVE Fase II	Estimert avsluttet i april 2022 Foreløpige resultater publisert (7)

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Metoden, men med andre indikasjoner, er foreslått til nasjonal vurdering (for status se NyeMetoder ID2017_063 (Stills sykdom) og ID2019_144 (familier middelhavsfeber)).
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (8, 9, 10).
Metodevarsel	- Det foreligger flere relevante metodevarsler (se NyeMetoder ID2020_052 og ID2021_064 (remdisivir) og ID2021_101 (baricitinib)).

4. Referanser

1. [EMA starts evaluating the use of Kineret in adult COVID-19 patients at increased risk of severe respiratory failure | European Medicines Agency \(europa.eu\)](#). EMA nettside, publisert 2021 Jul 19.
2. Fakta om koronaviruset SARS-CoV-2 og sykdommen covid-19: Folkehelseinstituttet. (oppdatert 22. juni 2021). Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/nettpub/coronavirus/fakta-og-kunnskap-om-covid-19/fakta-om-koronavirus-coronavirus-2019-ncov/?term=&h=1>.
3. Statistikk om koronavirus og covid-19. Folkehelseinstituttet. (oppdatert 16. august 2021). Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/sv/smittestomme-sykdommer/corona/dags-og-ukerapporter/dags-og-ukerapporter-om-koronavirus/>
4. Covid-19-behandling. Oslo universitetssykehus nettside. Tilgjengelig fra: <https://oslo-universitetssykehus.no/behandlinger/covid-19>.
5. A living WHO guideline on drugs for covid-19. BMJ 2020;370:m3379 <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m3379>. (lest 17. august 2021)
6. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Kineret. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kineret-epar-product-information_no.pdf
7. Kyriazopoulou, E. et al. An open label trial of anakinra to prevent respiratory failure in COVID-19. Elife. 2021 Mar 8;10.
8. Somagutta MKR, et al. The Safety and Efficacy of Anakinra, an Interleukin-1 Antagonist in Severe Cases of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. Infect Chemother. 2021 Jun;53(2):221-237.
9. Kyriazopoulou, E. et al. Effect of anakinra on mortality in patients with COVID-19: a systematic review and patient-level meta-analysis. Lancet Rheumatol. 2021 Aug 9. Online ahead of print.
10. Rolling Collaborative Review of covid-19 treatments. Anakinra for the treatment of covid-19. Project ID: RCR07. Tilgjengelig fra: [EUnetHTA-COVID-19-RollingCR07-v13.0.pdf](#)

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
17.09.2021	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden
*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no . Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.	

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_122

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.6.06. NEI ☐

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

Indikasjonsutvidelse, brukes ved en rekke andre tilstander, ingen endring i finansieringsansvar

Saksnummer 220-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_133 Tocilizumab (RoActemra) til behandling av covid-19 hos voksne sykehusinnlagte pasienter som behandles med kortikosteroider og trenger oksygen eller mekanisk ventilasjon (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarselet:

- Indikasjonsutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos EMA. Metoden har fått «emergency use authorization» av FDA.
- Fra før foreligger det flere metoder med virkestoffet i Nye metoder. De regionale fagdirektørene har innført virkestoffet til en annen indikasjon (ikke metodevurdert i Nye metoder, [ID2018_124](#)).
- Virkestoffet er en IL-6-hemmer.
- Legemiddelverket anbefaler ingen metodevurdering.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg (hele innspill vedlagt):

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø 1: Tocilizumab har dokumentert effekt på dødelighet ved alvorlig covid-19 og er i bruk i Norge. Det er klinisk behov for metoden og den bør prioriteres for metodevurdering.

Alternative metoder: JAK-hemmere (baricitinib m.fl.), IL-1-hemmer (anakinra).

Andre forhold: Det er mangel på tocilizumab, og det haster å få avklare hvilken prioritet covid-19 skal ha sammenlignet med andre indikasjoner for medikamentet.

Innspill fra fagmiljø 2: Det er ikke klinisk behov for metoden. Er allerede tatt i bruk til et begrenset antall pasienter og det er tvilsomt at indikasjonen vil bli utvidet i vesentlig grad. Det gjøres flere studier på immunmodulerende behandling av Covid 19 og metoden kan risikere å være utdatert allerede før metodevurderingen foreligger. Alternativ omfatter baricitinib.

Samlet vurdering/prioritering: Faglig usikkerhet om dette medikamentet bør prioriteres til Covid-19 pasienter.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø: Anvendt fra våren 2020. Med økende dokumentasjon har bruken blitt mer målrettet mot subgrupper med dokumentert effekt. Innlemming av tocilizumab i WHO behandlingsguidelines i juli 2021 ga endrede nasjonale anbefalinger, anbefaling i lokale metodehåndbøker og forbruk. Det er klinisk behov for metoden og den bør prioriteres for metodevurdering. Alvorlig/kritisk syk pasientpopulasjon der det er godt dokumentert at tocilizumab reduserer mortalitet. Usikkert hvor stor reduksjon man kan forvente under norske forhold.

Alternative metoder: IL-6 blokkeren sarilumab er også under utprøving for samme indikasjon, og er i WHO guidelines angitt som likeverdig med tocilizumab ved Covid-19.

JAK-hemmeren baricitinib er også under utprøving til bruk på samme subpopulasjon av covid-19 pasienter

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

NYE METODER

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Påvirker ingen nasjonale faglige retningslinjer/krefthandlingsprogrammer.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 01.07.2014.

Indikasjonsutvidelse, ingen endring i finansieringsansvar

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Tocilizumab (RoActemra) til behandling av covid-19 hos voksne sykehusinnlagte pasienter som behandles med kortikosteroider og trenger oksygen eller mekanisk ventilasjon

1.1 Oppsummering*

Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA). Metoden har fått «emergency use authorization» av US Food and Drug Administration (FDA). (1)

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: L04AC07

Virkestoffnavn: tocilizumab

Handelsnavn: RoActemra

Legemiddelform:
konsentrat til
infusjonsvæske, oppløsning

MT-søker/innehaver:
Roche (1)

1.3 Metodetype

☒ Legemiddel
☐ Annet: *diagnostikk/tester/medisinsk utstyr, prosedyre/organisatoriske tiltak*

1.4 Tag (merknad)

☐ Vaksine
☐ Genterapi
☐ Medisinsk stråling
☐ Companion diagnostics
☐ Annet:

1.5 Finansieringsansvar

☒ Spesialisthelsetjenesten
☐ Folketrygd: blåresept
☐ Kommune
☐ Annet:

1.6 Fagområde

Infeksjonssykdommer;
Luftveier

1.7 Bestillingsanbefaling

Metodevurderinger

☐ Fullstendig metodevurdering
☐ Hurtig metodevurdering (CUA)
☐ Forenklet vurdering
☐ Avvente bestilling
☒ Ingen metodevurdering

Kommentar:

1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

Kommentar:

Folkehelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarsling. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Et metodevarsel er ingen vurdering av metoden. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. Metodevarsler som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres på nyemetoder.no. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Om MedNytt](https://om.mednytt.no).

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Koronaviruset SARS-Cov-2 er årsaken til luftveissykdommen covid-19 (coronavirus disease 2019), og ble oppdaget i januar 2020 (2). Viruset er svært smittsomt og smitter hovedsakelig via dråpe- og kontaktsmitte. Inkubasjonstiden (tiden fra en er smittet til sykdommen gir symptomer) er vanligvis 4-5 dager, og nesten aldri lenger enn 10 dager. Noen personer, særlig barn og yngre voksne, kan ha covid-19 uten å utvikle symptomer, men de fleste syke får milde luftveissymptomer som går over uten behov for behandling i løpet av en til to uker. Etter 4-7 dager med milde symptomer får noen lungebetennelse (pneumoni) med tung pust, forverring av hoste og stigende feber. En del har behov for å bli innlagt på sykehus. Hos noen blir symptomer så alvorlige at de får behov for intensivbehandling over lengre tid. En kan se forskjellige komplikasjoner ved alvorlig covid-19, blant annet lungeskade, hjerte-karsykdom og koagulasjonsforstyrrelser. Innleggelse på sykehus, intensivbehandling og dødsfall er vanligere hos eldre og personer med underliggende sykdommer (2).

Pasientgrunnlaget for behandling med tocilizumab i Norge er usikkert. Så langt i pandemien har 5 006 pasienter blitt lagt inn på norske sykehus grunnet covid-19, 954 av disse på intensivavdeling (3).

Dagens behandling

Det er per i dag ingen etablert spesifikk behandling for covid-19-infeksjon. Den generelle behandlingen består av febernedssettende og oksygentilførsel og intravenøs væske etter behov. Bruk av pustemaskin (respirator) er aktuelt hos kritisk syke på intensivavdelingen. De fleste pasienter vil også få behandling som reduserer risikoen for blodpropp (4). Per i dag anbefales også immundempende behandling med kortikosteroider og IL-6-hemmer (som tocilizumab) hos alvorlig og kritisk syke. Nøytraliserende antistoffer anbefales også hos antistoffnegative alvorlig og kritisk syke samt hos høyrisikopasienter (5).

Virkningsmekanisme

Tocilizumab er et antistoff mot human interleukin-6 (IL-6)-reseptor og binder spesifikt til løselige og membranbundne IL-6-reseptorer (sIL-6R og mIL-6R) og hemmer sIL-6R- og mIL-6R-medierte signalering (6).

Tidligere godkjent indikasjon

- Revmatoid artritt (RA): Behandling, i kombinasjon med metotreksat, av moderat til alvorlig, aktiv RA hos voksne som enten ikke har respondert tilfredsstillende på eller som har vist intoleranse for tidligere terapi med ett eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARD) eller tumornekrosefaktor (TNF)-hemmere.
- Kjempecelleartritt (GCA): Behandling av GCA hos voksne.
- Systemisk juvenil idiopatisk artritt (sJIA): Behandling av aktiv sJIA hos pasienter ≥ 1 år som ikke har respondert adekvat på tidligere behandling med NSAID og systemiske kortikosteroider.
- Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt (pJIA): Behandling, i kombinasjon med metotreksat, av pJIA (revmatoid faktor positiv eller negativ og utvidet oligoartritt) hos pasienter ≥ 2 år som ikke har respondert adekvat på tidligere behandling med metotreksat.
- Cytokinfrigjøringssyndrom (CRS): Behandling av kimær antigenreseptor (CAR) T-celleindusert alvorlig eller livstruende CRS hos pasienter ≥ 2 år.

Mulig indikasjon

Tocilizumab til behandling av covid-19 hos voksne sykehusinnlagte pasienter som behandles med systemiske kortikosteroider og trenger oksygen eller mekanisk ventilasjon (1)

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

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

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst en klinisk studie

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Sykehusinnlagte pasienter ≥ 18 år med alvorlig SARS-Cov-2 infeksjon (n=452)	8 mg/kg (høyst 800 mg) tocilizumab intravenøst. En tilleggsdose ved forverring eller manglende tegn på bedring	Placebo	Klinisk status vurdert ved hjelp av 7-kategori ordinærskala (som blant annet måler behov for sykehusinnleggelse og ulike typer pustehjelp samt død) på dag 28	NCT04320615 COVACTA Randomisert, dobbeltblindet, fase III	Resultater foreligger
Sykehusinnlagte pasienter ≥ 18 år med bekreftet SARS-Cov-2 infeksjon (n=388)	8 mg/kg (høyst 800 mg) tocilizumab intravenøst. Opptil én tilleggsdose ved behov.	Placebo	Kumulativ andel deltakere med behov for mekanisk ventilasjon innen dag 28	NCT04372186 EMPACTA Randomisert, dobbeltblindet, fase III	Resultater foreligger
Sykehusinnlagte pasienter (alle aldre) med bekreftet SARS-Cov-2 infeksjon (estimert n=45 000)	Tocilizumab eller et av 14 andre legemidler	standardbehandling	Død	NCT04381936 RECOVERY Randomisert, åpen, fase II/III	Resultater foreligger

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Metoden, men med andre indikasjoner, er foreslått til nasjonal vurdering (for status se NyeMetoder ID2020_098)
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (7-9). - Det foreligger en metodevurdering fra det europeiske nettverket for metodevurdering, EUnetHTA (10).
Metodevarsel	- Det foreligger flere relevante metodevarsler (1). Se også NyeMetoder ID2020_052 og ID2021_064 (remdesivir) og ID2021_101 (baricitinib) og ID2021_122 (anakinra).

4. Referanser

- 1) Tocilizumab. Specialist Pharmacy Service, NHS. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/tocilizumab/>
- 2) Folkehelseinstituttet. Fakta om koronaviruset SARS-CoV-2 og sykdommen covid-19 [Oppdatert 22.06.2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/nettpub/coronavirus/fakta-og-kunnskap-om-covid-19/fakta-om-koronavirus-coronavirus-2019-ncov/?term=&h=1>
- 3) Folkehelseinstituttet. Statistikk om koronavirus og covid-19 [Oppdatert 13.09.2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/sv/smittsomme-sykdommer/corona/dags--og-ukerapporter/dags--og-ukerapporter-om-koronavirus/#ukesrapporter-og-eldre-dagsrapporter-for-nedlasting>
- 4) Covid-19-behandling. Akuttmedisinsk avdeling. Oslo universitetssykehus. Tilgjengelig fra: <https://oslo-universitetssykehus.no/behandlinger/covid-19>
- 5) A living WHO guideline on drugs for covid-19. BMJ 2020;370:m3379. [Lest 24.09.21] Tilgjengelig fra: <https://www.bmj.com/content/370/bmj.m3379>.
- 6) Preparatomtale RoActemra. EMA. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roactemra-epar-product-information_no.pdf
- 7) Petrelli F, Cherri S, Ghidini M, Perego G, Ghidini A, Zaniboni A. Tocilizumab as treatment for COVID-19: A systematic review and meta-analysis. World J Methodol. 2021 May 20;11(3):95-109. doi: 10.5662/wjm.v11.i3.95. Tilgjengelig fra: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34026583/>
- 8) Conti V, Corbi G, Sellitto C, Sabbatino F, Maci C, Bertini N, De Bellis E, Iuliano A, Davinelli S, Pagliano P, Filippelli A. Effect of Tocilizumab in Reducing the Mortality Rate in COVID-19 Patients: A Systematic Review with Meta-Analysis. J Pers Med. 2021 Jul 1;11(7):628. doi: 10.3390/jpm11070628. Tilgjengelig fra: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34357095/>
- 9) Selvaraj V, Khan MS, Bavishi C, Dapaah-Afryie K, Finn A, Lal A, Mylonakis E. Tocilizumab in Hospitalized Patients with COVID-19: A Meta Analysis of Randomized Controlled Trials. Lung. 2021 Jun;199(3):239-248. doi: 10.1007/s00408-021-00451-9. Epub 2021 May 29. Tilgjengelig fra: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34050796/EMA>
- 10) EUnetHTA, "Rolling Collaborative Review" of Covid-19 treatments. Tocilizumab for the treatment of covid-19. Tilgjengelig fra: https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2021/05/EUnetHTA-Covid-19_RCR03_Tocilizumab_v10.0.pdf

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
08.10.2021	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden
*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no . Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.	

Innspill til Nye metoder

Nye metoder samler innspill fra fagmiljøer i RHF-ene for å hjelpe Bestillerforum RHF med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på. Innspillene blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum RHF som også blir publisert på nyemetoder.no.

Det er behov for korte og konsise innspill fra fagpersoner med vekt på følgende spørsmål:

Metode: ID2021_133 Tocilizumab (RoActemra) til behandling av covid-19 hos voksne sykehusinnlagte pasienter som behandles med kortikosteroider og trenger oksygen eller mekanisk ventilasjon	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Tocilizumab har dokumentert effekt på dødelighet ved alvorlig covid-19 og er i bruk i Norge på ved alvorlig, progredierende respirasjonssvikt pga covid-19.
Er det klinisk behov for metoden?	Ja
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Ja, vi har gode erfaringer.
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Ja
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Ja
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	JAK-hemmere (baricitinib m.fl.) IL-1-hemmer (anakinra)
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Det er mangel på tocilizumab, og det haster å få avklare hvilken prioritet covid-19 skal ha sammenlignet med andre indikasjoner for medikamentet.

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Trond Bruun	Seksjonsoverlege	Seksjon for infeksjonssjukdommer Medisinsk klinikk Haukeland universitetssjukehus Helse Bergen HF

Samlet vurdering/prioritering (fylles ut av RHF-koordinator)

Faglig usikkerhet om dette medikamentet bør prioriteres til Covid-19 pasienter jfr. svar fra Helse Stavanger.

Innspill til Nye metoder

Nye metoder samler innspill fra fagmiljøer i RHF-ene for å hjelpe Bestillerforum RHF med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på. Innspillene blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum RHF som også blir publisert på nyemetoder.no.

Det er behov for korte og konsise innspill fra fagpersoner med vekt på følgende spørsmål:

Metode ID2021_133 Tocilizumab (RoActemra) til behandling av covid-19 hos voksne sykehusinnlagte pasienter som behandles med kortikosteroider og trenger oksygen eller mekanisk ventilasjon	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Lest aktuelle randomiserte, kliniske studier. Bruker tocilizumab i behandling av Covid-19
Er det klinisk behov for metoden?	Nei
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Brukt til ca 5 pasienter
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Metoden er allerede tatt i bruk til et begrenset antall pasienter og det er tvilsomt av indikasjonen vil bli utvidet i vesentlig grad. Det gjøres flere studier på immunmodulerende behandling av Covid 19 og metoden kan risikere å være utdatert allerede før metodevurderingen foreligger.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Ja
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Baricitinib
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Kristian Strand	Avd.overlege	Intensivavdelingen Stavanger universitetssjukehus Helse Stavanger HF

Samlet vurdering/prioritering (fylles ut av RHF-koordinator)

Metodevurdering ikke anbefalt.

Innspill til Nye metoder

Nye metoder samler innspill fra fagmiljøer i RHF-ene for å hjelpe Bestillerforum RHF med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på. Innspillene blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum RHF som også blir publisert på nyemetoder.no.

Det er behov for korte og konsise innspill fra fagpersoner med vekt på følgende spørsmål:

Metodevarsel: ID2021_133: Metode LM101_2021, versjon 08.10.2021: <i>Tocilizumab (RoActemra) til behandling av covid-19 hos voksne sykehusinnlagte pasienter som behandles med kortikosteroider og trenger oksygen eller mekanisk ventilasjon</i>	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Viser til kunnskapsgrunnlaget slik det er redegjort i Metodevarsel. Tocilizumab har vært anvendt som en «ryggen-mot-veggen»- «compassionate use» til kritisk syke covid-19 pasienter fra våren 2020. Med økende dokumentasjon for behandlingseffekt har bruken blitt mer målrettet mot subgrupper med dokumentert effekt. Innlemming av tocilizumab som en del av sentrale WHO behandlingsguidelines i juli 2021, ga endrede nasjonale anbefalinger (https://www.legeforeningen.no/foreningsledd/fagmed/norsk-forening-for-infeksjonsmedisin/aktuelt/2021/antivirale-og-immunmodulerende-midler-ved-covid-19-v11/) med naturlig konsekvens for anbefaling i lokale metodehåndbøker (https://www.medisinous.no/index.php?action=showtopic&topic=6cvigVU5) og forbruket.
Er det klinisk behov for metoden?	Ja.
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	De infeksjonsmedisinske og intensivmedisinske fagmiljøene har allerede betydelig erfaring med bruk av medikamentet til covid-19 pasienter med definerte karakteristika.
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Ja. Alvorlig/kritisk syk pasientpopulasjon der det er godt dokumentert at tocilizumab reduserer mortalitet.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Ja. Det er imidlertid usikkert hvor stor reduksjon i mortalitet man kan forvente av tocilizumab under norske forhold, da mortaliteten i covid-19 populasjonen er lavere enn i RECOVERY-studien.
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	IL-6 blokkeren sarilumab er også under utprøving for samme indikasjon, og er i ovenfor refererte WHO guidelines angitt som likeverdig med tocilizumab ved Covid-19. JAK-hemmeren baricitinib er også under utprøving til bruk på samme subpopulasjon av covid-19 pasienter, bl.a; DOI: 10.1056/NEJMoa2101643, EU SolidAct NCT04891133, ACTT-2 NCT04401579,

Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	
---	--

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Anne Maagaard	Avdelingsoverlege	Infeksjonsmedisinsk avdeling, OUS, Ullevål
Vidar Ormaasen	Overlege	Infeksjonsmedisinsk avdeling, OUS, Ullevål
Synne Jenum	Overlege	Infeksjonsmedisinsk avdeling, OUS, Ullevål

Samlet vurdering/prioritering (fylles ut av RHF-koordinator)

--

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_133

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansierungsansvar

Finansierungsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

5. Er finansierungsansvaret for metoden plassert hos RHF-ene?

JA ☒, siden 1.7.2014 NEI ☐

6. Innspill til plassering av finansierungsansvaret og evt. andre innspill relatert til finansierung:

Indikasjonsutvidelse, ingen endring i finansierungsansvar

Sak 221-21

Notat til Sekretariatet Nye Metoder/Bestillerforum

Til:	Sekretariatet Nye Metoder/Bestillerforum
Fra:	Statens legemiddelverk
Dato:	03.11.2021

Notat Fedratinib (ID2020_065) - Behandling av primær myelofibrose (MF), post polycytemia vera MF eller post essensiell trombocytose MF

Bakgrunn:

Beslutning i Bestillerforum RHF (26.10.2020): En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for fedratinib til behandling av primær myelofibrose (MF), post polycytemia vera MF eller post essensiell trombocytose MF.

Godkjent indikasjon for fedratinib (Inrebic): Inrebic er indisert til behandling av sykdomsrelatert splenomegali eller symptomer hos voksne pasienter med primær myelofibrose, post-polycytemia vera myelofibrose eller post-essensiell trombocytomi myelofibrose, **som er Janus kinase (JAK)-hemmer-naive, eller har blitt behandlet med ruxolitinib.**

Inrebic bestilling i Nye Metoder er en kost-nytte vurdering (Løp C) som BMS ønsker å endre til to vurderingsløp:

-For pasienter som er JAK hemmer naive:

Et B løp med en likeverdighets analyse der fedratinib (Inrebic) sammenliknes med ruxolitinib (Jakavi) i en «Indirect Treatment Comparison»

-For pasienter som har blitt behandlet med ruxolitinib:

En CUA der fedratinib sammenliknes med best supportive care.

Ruxolitinib fikk positiv beslutning i Beslutningsforum 21.09.2020 på indikasjonen: Behandling av sykdomsrelatert splenomegali eller symptomer hos voksne med primær MF (også kjent som kronisk idiopatisk MF), post polycytemi vera MF eller post essensiell trombocytomi MF.

Ruxolitinib og fedratinib har liknende virkningsmekanisme da begge er i gruppen- JAK hemmere.

Legemiddelverkets vurdering:

Legemiddelverket har nylig hatt formøte med BMS for å diskutere dokumentasjon og mulige løp for metodevurdering av den godkjent indikasjonen for fedratinib.

-For indikasjonsområdet som inkluderer pasienter som er JAK hemmer naive støtter Legemiddelverket et B løp med en indirekte sammenlikning basert på relevante studier med fedratinib (JAKARTA- fedratinib vs placebo) og ruksolitinib COMFORT-I (ruksolitinib vs placebo) og COMFORT-II (ruksolitinib vs Best Available Treatment). Legemiddelverket har påpekt at også OS data i tillegg til andre utfallsmål som reduksjon i milt størrelse, total symptom score (TTS) og bivirkninger vil være en viktig del av dokumentasjonsgrunnlaget i et B løp.

- For indikasjonsområdet som dekker pasienter som tidligere er blitt behandlet med ruksolitinib støtter Legemiddelverket at det leveres inn en CUA/løp C, der fedratinib sammenliknes med Best Supportive Care.

Det er stor usikkerhet knyttet til relativ effekt av fedratinib sammenliknet med alternativ behandling ved dette bruksområdet da det foreløpig foreligger resultater kun fra en single arm fase 2 studie (JAKARTA2). Det pågår en fase 3 RCT (Freedom-2 / FEDR-MF-002) hvor fedratinib sammenliknes med Best Available Therapy hos pasienter som tidligere er blitt behandlet med ruksolitinib. Studien vil gi et vesentlig mer robust dokumentasjonsgrunnlag for en CUA, men data er ikke tilgjengelig før i 2023.

Produsentens estimerte leveringstider for dokumentasjon til de to bruksområdene er ulik:

- For løp B indikasjonen (JAK hemmer naive) kan BMS levere dokumentasjonsgrunnlag i løpet av kort tid.
- For løp C indikasjonen (etter ruksolitinib) vil data fra den aktuelle RCT'en foreligge først i 2023. Det antas at det er et medisinsk behov for behandling med en alternativ JAK hemmer etter ruksolitinib, men BMS kunne ikke oppgi estimat på potensielt pasientantall. Ved en metodevurdering og evt. innføring kun på deler av godkjent indikasjon vil det være fare for utglidning av bruk til det bruksområdet som enda ikke er metodevurdert

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*:	ID2020_065
Metodens tittel:	Endre bestilling for Fedratinib 1 ^{ste} linje MF pasienter fra løp C til løp B, og beholde løp C for 2 ^{dre} linje MF pasienter

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

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Navn	Odd-Jan Gjeruldsen
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Bristol Myers Squibb
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	Odd-jan.gjeruldsen@bms.com

3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)
Endre bestilling for Fedratinib 1^{ste} linje MF pasienter fra løp C til løp B, og beholde løp C for 2^{dre} linje MF pasienter Løp C bestilling på Fedratinib (20.08.2020) ble gjort før Ruxolitinib fikk positiv beslutning i Beslutningsforum 21.09.2020 . Ettersom Ruxolitinib og Fedratinib har samme type virkningsmekanisme - JAK hemmere, er et løp B mest fornuftig for Fedratinib i dagens markedssituasjon. Premisset for Fedratinib i løp C i 1^{ste} linje er endret. Vi anmoder å endre løpet for Fedratinib til et løp B i 1^{ste} linje, og løp C i 2^{dre} linje som to separate bestillinger.

Nærmere informasjon om metoden og innspill til PICO*

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

4. Kjenner du til om metoden er i bruk i Norge i dag?

Er metoden i bruk utenom kliniske studier i dag: Nei

Fra hvilket tidspunkt har den vært i bruk:

Hvor er eventuelt metoden i bruk: Tyskland (1L, 2L), Østerrike (1L, 2L) , Sveits (2L), Sverige(1L)

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

Beskriv kortfattet:

Behandling av primær myelofibrose (MF), post polycytemia vera MF eller post essensiell trombocytose MF

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag De myeloproliferative sykdommene polycytemia vera, essensiell trombocytose og primær myelofibrose er klonale og oppstår i en pluripotent hematopoietisk stamcelle (morcelle), dette medfører en uregulert økning i antall røde- og hvite blodceller samt økt blodplatetall, alene eller i kombinasjon. Hos ca. 50 % av pasientene finner man en mutasjon i JAK2-genet som fører til at morcellen blir overaktiv. Transformasjon til akutt myelogen leukemi kan også oppstå. Det er i tillegg en økt forekomst av tromboemboliske tilstander blant pasienter med myeloproliferative sykdommer. (8). Typiske symptomer på MF skyldes nedsatt beinmargsfunksjon og kan vises ved tungpust, tretthet og slapphet grunnet anemi, blødningstendenser forårsaket færre blodplater, færre hvite blodlegemer som gir økt risiko for infeksjoner og eventuelt smerter i skjelett (3,7). MF er en sjelden tilstand og ulike typer av myelofibrose rammer mellom 0,4 – 1,4 per 100 000 personer per år. Det er flest menn som blir rammet, med en fordeling på mann:kvinne 1,5:1. Medianalder ved diagnosetidspunkt er 65 år og ca. 20 % er under 55 år ved diagnosetidspunkt (3).

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

Beskriv kortfattet: Ruxolitinib (Jakavi) er et behandlingsalternativ for denne pasientgruppen;

Myelofibrose (MF): Behandling av sykdomsrelatert splenomegali eller symptomer hos voksne med primær MF (også kjent som kronisk idiopatisk MF), post polycytemi vera MF eller post

essensiell trombocytemi MF. *Polycytemia vera (PV)*: Behandling av voksne med PV som er resistente mot eller intolerante overfor hydroksyurea.

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 er viktig at metodevurderingen gjennomføres slik at Fedratinib gir ytterligere et behandlingsalternativ for JAK 2 naive pasienter og skaper en konkurransesituasjon i et marked med kun en JAK hemmer i 1^{ste} linje, Ruxolitinib.

Vi ønsker å vise effektlikeverdighet for Ruxolitinib og Fedratinib i 1ste linje gjennom en ITC (Indirect Treatment Comparison) analyse.

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

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

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

Har legemiddelet MT for indikasjonen som omfattes av metoden? Angi i så fall tidspunkt eller ventet tidspunkt for MT: 08.02.2021

10. Andre kommentarer

11. Interesser og eventuelle interessekonflikter

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

Beskriv kortfattet: Ansatt i Bristol Myers Squibb

Saksnummer: 222-21

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Sykehusinnkjøp HF LIS
Dato:	21.10.2021

Lenalidomid (Revlimid)

Hva saken omhandler i korte trekk

Patentet for Revlimid går ut, og Sykehusinnkjøp har gjennomført åpen anbudskonkurranse for lenalidomid.

Pristilbudene som er mottatt, gjør at kostnaden for behandling med lenalidomid blir meget lave.

Vi ber Bestillerforum vurdere om det kan være hensiktsmessig å endre bestilling til kun prisnotat for noen metoder. Vi legger til grunn at effekt og sikkerhet for metodene kan anses som tilstrekkelig vurdert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Også for legemidlene som inngår i kombinasjon med lenalidomid er kostnadene meget lave.

Dette er de aktuelle metodene:

Legemiddelkombinasjon	ID	Indikasjon	Vurdering
Lenalidomid + Bortezomib + deksametason	ID2018 109	tidligere ubehandlet myelomatose som ikke er aktuelle for stamcelletransplantasjon	Kombinasjonsbehandlingen har nå meget lave kostnader. Tilstrekkelig med kun prisnotat, effekt er vist gjennom utstedelse av MT.
lenalidomid + rituksimab	ID2019 054	tidligere behandlet follikulært lymfom eller marginalsone lymfom	Kombinasjonsbehandlingen har nå meget lave kostnader. Tilstrekkelig med kun prisnotat, effekt er vist gjennom utstedelse av MT.
lenalidomid + deksametason	ID2017 051	myelomatose som har fått minst én tidligere behandling.	Indikasjonen ble godkjent med vilkår under Folketrygden. Kombinasjonsbehandlingen har nå meget lave kostnader, tilstrekkelig med kun prisnotat

Saksnummer: 223-21

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder
Dato:	11.11.2021

Bakgrunn

Høsten 2019 ble det bestemt at det skal delta en brukerrepresentant i de månedlige møtene til Bestillerforum for nye metoder, og Bestillerforum har hatt brukerrepresentasjon siden september 2020. Brukerrepresentanten rekrutteres fra de regionale brukerutvalgene og har observatørstatus med talerett i møtene.

Høsten 2021 har det kommet innspill om at det er ønskelig å øke antall brukerrepresentanter fra en til to, samt at varighet på oppnevning økes til 4 år, med rullering hvert annet år. Brukerrepresentantene i Bestillerforum skal komme fra hvert sitt regionale helseforetak (Bestillerforum 27.09.2021, sak 185-21): *Bestillerforum for nye metoder skal fremover ha to brukerrepresentanter. Brukerrepresentantene skal oppnevnes fra de regionale brukerutvalgene og skal oppnevnes fra hvert sitt regionale helseforetak. Representantene velges for en fireårsperiode, med rullering annethvert år.*

Hva saken omhandler i korte trekk

De regionale brukerutvalgene har kommet med forslag til følgende brukerrepresentant i Bestillerforum for nye metoder:

Henrik Aasved, brukerutvalget Helse Vest RHF

Sekretariatet ber Bestillerforum for nye metoder om å godkjenne denne innstillingen.

Sak 224-21

Oppdrag ID2019_074 Diagnostiske tester.

Muntlig orientering om status fra Folkehelseinstituttet.

Saksnummer: 225-21

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder og Statens legemiddelverk
Dato:	11.11.2021

Presisering av navn på metoder og oppdrag. Notat fra Sekretariatet for Nye metoder og Statens legemiddelverk.

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 har fått oppdatert indikasjonsordlyd ved MT godkjenning:

- **ID2020_106 Osimertinib (Tagrisso) som monoterapi til adjuvant behandling etter fullstendig tumorreseksjon hos voksne med stadium IB-IIIA ikke-småcellet lungekreft der tumor har epidermal vekstfaktor-reseptor (EGFR) ekson 19-delesjoner eller ekson 21 (L858R) substitusjonsmutasjoner.**

Beslutning i Bestillerforum RHF (14.12.2020)

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for osimertinib (Tagrisso) til adjuvant behandling etter komplett tumorreseksjon hos pasienter med EGFR-mutasjonspositiv ikke-småcellet lungekreft.

Dette ble 12.11.2021 endret / presisert til:

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for osimertinib (Tagrisso) som monoterapi til adjuvant behandling etter fullstendig tumorreseksjon hos voksne med stadium IB-IIIA ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) der tumor har epidermal vekstfaktor-reseptor (EGFR) ekson 19-delesjoner eller ekson 21 (L858R) substitusjonsmutasjoner.

- **ID2021_012 Setmelanotide til behandling av fedme og kontroll av sult assosiert med genetisk bekreftet Bardet-Biedl syndrom (BBS), Alström syndrom (AS), funksjonstap av biallelisk proopiomelanocortin (POMC), inkludert PCSK1, mangel eller biallelisk leptinreseptor (LEPR)-mangel hos voksne og barn fra 6 år og oppover.**

Denne metoden har fått oppdatert indikasjonsordlyd ved MT godkjenning. I tillegg har Legemiddelverket fanget opp at firma søker nå om en indikasjonsutvidelse, til også å inkludere Bardet-Biedl syndrom (BBS) og Alström syndrom (AS).

Firma har ikke levert inn en dokumentasjonspakke til metodevurdering. Ordlyden i gitt oppdrag, spesifiserer heller ikke de ulike funksjonstapene. Hvis man oppdaterer dette

oppdraget (spesifisere hvilke syndromer/funksjonstap), kan firma kun levere inn en metodevurdering, for hele gruppen inklusiv indikasjonsutvidelsen, når det foreligger.

Beslutning i Bestillerforum RHF (18.01.2021)

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for setmelanotide til behandling av fedme og appetittregulering assosiert med forstyrrelser i leptin-melanokortin signalveien.

Dette ble 12.11.2021 endret / presisert til:

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for setmelanotide til behandling av fedme og kontroll av sult assosiert med genetisk bekreftet Bardet-Biedl syndrom (BBS), Alström syndrom (AS), funksjonstap av biallelisk proopiomelanocortin (POMC), inkludert PCSK1, mangel eller biallelisk leptinreseptor (LEPR)-mangel hos voksne og barn fra 6 år og oppover.

Sak 226-21 Eventuelt