

Innkalling til møte i Bestillerforum RHF

- Sted:** Video-/telefonkonferanse
- Tidspunkt:** Mandag 31. mai kl. 14:00-15:45
- Deltakere:** Helse Midt-Norge RHF v/Leder i Bestillerforum for nye metoder Fagdirektør Björn Gustafsson
Helse Sør-Øst RHF v/ Fungerende fagdirektør Lars Eikvar
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/ Enhetsleder Elisabeth Bryn
Statens legemiddelverk v/ Seniorrådgiver Camilla Hjelm
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 Anne Mathilde Kvamme
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 RHF Fagdirektør Björn Gustafsson

Saksnummer	Sakstittel	Type sak
Sak 098-21	Protokoll fra møte 26. april 2021.	<i>Til godkjenning.</i>
Sak 099-21	Forslag ID2021_051 Niraparib (Zejula) til vedlikeholdsbehandling av BRCA-positive pasienter med tilbakefall av platinasensitiv, høygradig serøs kreft i ovarieepitel eller eggleder eller primær peritonealkreft, med respons på platinabasert kjemoterapi (Revurdering av ID2017_059).	<i>Til drøfting.</i>
Sak 100-21	Forslag ID2021_057 Transkraniell likestrømsstimulering til behandling av depresjon og afasi.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 101-21	Forslag ID2021_058 Diagnostikk av prostatakreft ved bruk av algoritme til bruk for beregning av risiko for at en pasient kan ha prostatakreft.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 102-21	Forslag ID2021_059 Korsettbehandling av pectus carinatum.	<i>Til drøfting.</i>

NYE METODER

Sak 103-21	Forslag ID2021_060 Kortbølget ultrafiolett stråling for rensing av inneluft.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 104-21	Metodevarsel ID2021_061 Tonsillektomi (fjerning av mandler) ved tonsillitt (sår hals)- Revurdering.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 105-21	Metodevarsel ID2021_062 Selumetinib til behandling av barn med neurofibromatose type 1 og symptomatiske, inoperable pleksiforme neurofibrom.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 106-21	Metodevarsel ID2021_063 Artesunat til behandling av malaria.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 107-21	Metodevarsel ID2021_064 Remdesivir (Veklury) til behandling av covid-19 hos voksne pasienter som ikke har behov for oksygenbehandling.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 108-21	Metodevarsel ID2021_065 Lonapegsomatropin til behandling av veksthormonmangel hos barn.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 109-21	Metodevarsel ID2021_066 Lorlatinib (Lorviqua) til behandling av voksne pasienter med ALK-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) som ikke tidligere er behandlet med en ALK-hemmer.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 110-21	Metodevarsel ID2021_067 Evinacumab til behandling av homozygot familiær hyperkolesterolemi.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 111-21	Metodevarsel ID2021_068 Aducanumab til behandling av Alzheimers sykdom.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 112-21	Metodevarsel ID2021_069 Anifrolumab som tilleggshandling av voksne pasienter med systemisk lupus erythematosus (SLE) med moderat til alvorlig sykdom på tross av standardbehandling.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 113-21	Metodevarsel ID2021_070 Avakopan til behandling av granulomatose med polyangiitt og mikroskopisk polyangiitt.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 114-21	Metodevarsel ID2021_071 Eflornitin / Sulindac som kombinasjonsbehandling til voksne med familiær adenomatøs polypose.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 115-21	Metodevarsel ID2021_072 Hydrokortison (Efmody) til behandling av medfødt binyrebarkhyperplasi hos ungdom ≥12 år og voksne.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 116-21	Metodevarsel ID2021_073 Burosumab (Crysvita) til behandling av FGF23-relatert hypofosfatemi hos pasienter ≥1 år med tumorindusert osteomalasi (TIO) assosiert med fosfataturiske mesenkymale svulster som ikke kan lokaliseres, eller ikke er egnet for kirurgisk fjerning.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 117-21	Oppdrag. ID2020_037 Acalabrutinib (Calquence) til behandling av voksne pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL)/ småcellet lymfocytært lymfom (SLL). Innspill fra firma.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 118-21	Oppdrag. ID2021_033 Screening for svangerskapsforgiftning med bruk av algoritme. Notat fra Folkehelseinstituttet.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 119-21	ID2014_022 Autolog stamcelletransplantasjon ved MS – videre oppfølging. Notat fra Sekretariatet for Nye metoder.	<i>Til drøfting.</i>

NYE METODER

Sak 120-21	Utskrivning av CGM til diabetes type 2 pasienter – oppfølging av sak 074-21 fra Bestillerforum 22. mars 2021. Notat fra Sekretariatet for Nye metoder.	<i>Til orientering.</i>
Sak 121-21	Oppdrag ID2020_104 Risdiplam – Behandling av spinal muskelatrofi (SMA). Notat fra Statens legemiddelverk.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 122-21	Oppdrag ID2020_059 Pemigatinib til behandling av lokalavansert eller metastatisk gallegangskreft. Notat fra Statens legemiddelverk.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 123-21	Språk i metodevurderinger. Notat fra sekretariatet for Nye metoder.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 124-21	Presisering av navn på metoder og oppdrag, ID2019_140 og ID2021_006. Notat fra Sekretariatet for Nye metoder og Statens legemiddelverk.	<i>Til orientering.</i>
Sak 125-21	Eventuelt	

Møte i Bestillerforum for nye metoder

26. april 2021

man 26 april 2021, 14:20 - man 26 april 2021, 15:35

Digitalt

Deltakere

Bjørn Gustafsson, Geir Tollåli, Jan Frich, Baard-Christian Schem, Hege Wang, Ingvild Grendstad, Elisabeth Bryn, Camilla Hjelm, Asbjørn Mack, Runar Skarsvåg, Victoria Dahl, Kjetil Brurberg, Martin Lerner, Eva Godske Friberg, Øystein Kydland, Gunn Fredriksen, Hanne Husom Haukland, Anne Mathilde Kvamme, Ole Tjomsland, Ellen Nilsen, Michael Vester, Karianne Mollan Tvedt, Helene Orthagen, Randi Spørck, Barbra Schjoldager Frisvold, Paul Magnar Øverby, Sevald Cirkov, Toril Kolås (sak 084-21)

Møteprotokoll

Sak 083-21 Protokoll fra møte 22. mars 2021. Til godkjenning.

Beslutning

Protokoll fra møtet 22.03.2021 ble godkjent. Protokollen er publisert.

Sak 084-21 Forslag: ID2021_033 Screening for svangerskapsforgiftning med bruk av algoritme. Til drøfting.

Helsedirektoratet har ansvar for utredning av nye nasjonale screeningprogram og endring av de eksisterende nasjonale screeningprogrammene (som kreftscreeningprogrammene og nyfødtscreeningprogrammet). Undersøkelser som tilbys gravide i Norge er helsetjenester i den offentlige svangerskapsomsorgen, og svangerskapsomsorgen er ikke definert som et nasjonalt screeningprogram.

Spesialisthelsetjenesten vil få ansvaret for ultralydscreening i uke 11-14 fra 01.01.2022, og vurderingen på nåværende tidspunkt er at spesialisthelsetjenesten vil få mye av ansvaret for både utgifter og gevinster knyttet til en eventuell innføring av algoritme for vurdering av risiko for svangerskapsforgiftning (preeklampsi).

Beslutning

En fullstendig metodevurdering gjennomføres ved Folkehelseinstituttet for screening for svangerskapsforgiftning med bruk av algoritme.

Sak 085-21 Forslag: ID2021_034 Atezolizumab (Tecentriq) som monoterapi til behandling av voksne med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom som ikke anses som egnet for cisplatin og hvor tumor har et PD-L1-uttrykk $\geq 5\%$. Til drøfting.

Beslutning

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for atezolizumab (Tecentriq) som monoterapi til behandling av voksne med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom som ikke anses som egnet for cisplatin og hvor tumor har et PD-L1-uttrykk $\geq 5\%$. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 086-21 Forslag: ID2021_049 Patiromersorbitekskalsium (Veltassa) til behandling av hyperkalemi ved hjertesvikt. Til drøfting.

Beslutning

En forenklet metodevurdering med en oppsummering av effekt og sikkerhet (A) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for patiromer (Veltassa) til behandling av hyperkalemi ved hjertesvikt. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 087-21 Metodevarsel: ID2021_052 Tofacitinib (Xeljanz) til behandling av polyartikulær juvenil idiopatisk artritt hos pasienter ≥ 2 år Til drøfting.

Foreløpige resultater fra kliniske studier viser økt risiko for alvorlige kardiovaskulære bivirkninger (MACE) og kreft

(unntatt non-melanom hudkreft) ved bruk av Xeljanz sammenlignet med behandling med TNF-alfa-hemmere.

Beslutning

En forenklet metodevurdering med beskrivelse av bivirkninger gjennomføres ved Statens legemiddelverk for tofacitinib (Xeljanz) til behandling av polyartikulær juvenil idiopatisk artritt hos pasienter ≥ 2 år . Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 088-21 Metodevarsel: ID2021_053 Abrocitinib til behandling av moderat til alvorlig atopisk eksem hos pasienter ≥ 12 år som er aktuelle for systemisk behandling Til drøfting.

Beslutning

En forenklet metodevurdering med en vurdering av effekt og sikkerhet (B) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for abrocitinib til behandling av moderat til alvorlig atopisk eksem hos pasienter ≥ 12 år som er aktuelle for systemisk behandling. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 089-21 Metodevarsel: ID2021_054 Pegcetacoplan til behandling av paroksysmal nattlig hemoglobinuri. Til drøfting.

Beslutning

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for pegcetacoplan til behandling av paroksysmal nattlig hemoglobinuri. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 090-21 Metodevarsel: ID2021_055 Ripretinib til behandling av avansert gastrointestinal stromal tumor. Til drøfting.

Beslutning

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for ripretinib til behandling av avansert gastrointestinal stromal tumor. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 091-21 Metodevarsel: ID2021_056 Sitoiganap til behandling av gliom. Til drøfting.

Beslutning

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for sitoiganap til behandling av gliom. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 092-21 ID2018_032 Mogamulizumab (Poteligeo) til behandling av voksne med mycosis fungoides (MF) eller Sézarys syndrom (SS) som tidligere har fått minst én systemisk behandling – Endring av metodevurderingsløp – Notat fra SLV. Til drøfting.

Oppdraget om metodevurdering ble gitt før Nye metoder brukte differensierte løp. Det ble opprinnelig bestilt en hurtig metodevurdering, men Bestillerforum for nye metoder ser nå behov for å presisere oppdraget til en forenklet metodevurdering.

Beslutning

En forenklet metodevurdering (D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for mogamulizumab (Poteligeo) til behandling av voksne med mycosis fungoides (MF) eller Sézarys syndrom (SS) som tidligere har fått minst én systemisk behandling. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 093-21 Presisering av navn på metoder og oppdrag, ID2020_082. Notat fra Sekretariatet for Nye metoder og Statens legemiddelverk. Til orientering.

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder tar saken til orientering.

Sak 094-21 ID2019_080 Selinexor som kombinasjonsbehandling med lavdose deksametason ved relapsert og refraktær myelomatose. Til drøfting.

Metoden har fått markedsføringstillatelse og endelig indikasjon er avklart. Bestillerforum for nye metoder ser nå behov

for en nasjonal metodevurdering.

Beslutning

En forenklet metodevurdering med en oppsummering av effekt og sikkerhet (D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for selinexor (Nexpovio) i kombinasjon med deksametason for behandling av multippelt myelom hos voksne pasienter som har fått minst fire tidligere behandlinger, som har sykdom som er refraktær overfor minst to proteasomhemmere, to immunmodulerende midler og ett anti-CD38 monoklonalt antistoff, og som har vist sykdomsprogresjon ved den forrige behandlingen. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 095-21 ID2019_074 Diagnostiske tester –fullstendig metodevurdering. Status og diskusjonspunkter. Notat fra FHI. Utsatt sak fra 22.03.21 – sak 081-21.Til drøfting.

Folkehelseinstituttet jobber med en fullstendig metodevurdering om diagnostiske tester til bruk ved valg av kreftbehandling (ID2019_074). Bestillerforum for nye metoder diskuterte blant annet grenseoppgangen mellom Folkehelseinstituttets arbeid med nasjonale metodevurderinger og sykehuslaboratoriernes ansvar for validering av tester lokalt. En nasjonal metodevurdering skal vurdere om en test er anvendelig på et overordnet nivå. Det vil i tillegg være behov for å gjennomføre tester på intern validitet på det enkelte laboratorium som en del av kvalitetssikringsarbeidet.

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder støtter at Folkehelseinstituttet samkjører leveransen med ferdigstilling av rapport fra Nasjonalt nettverk for persontilpasset medisin planlagt sommeren 2021.

I nasjonale metodevurderinger av diagnostiske tester skal testers validitet vurderes på et overordnet nivå uten å beskrive kvalitets- og testrutiner på enkeltlaboratorier.

Sak 096-21 ID2019_012 Ravulizumab (Ultomiris) til behandling av paroksysmal nattlig hemoglobinuri (PNH) og ID2019_117 Ravulizumab (Ultomiris) til behandling av atypisk hemolytisk uremisk. Notat fra Statens legemiddelverk. Til drøfting.

Firma som har markedsføringstillatelse har varslet at de ikke kommer til å sende inn dokumentasjon til oppdragene ID2019_012 og ID2019_117. Med dagens pris er det også lite sannsynlig at prioriteringskriteriene er oppfylt.

Beslutning

ID2019_012 og ID2019_117 oversendes til de regionale helseforetakene som forbereder sakene til beslutning.

Sak 097-21 Eventuelt

Det var ingen saker til eventuelt.

Saksnummer 099-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_051 Niraparib (Zejula) til vedlikeholdsbehandling av BRCA-positive pasienter med tilbakefall av platinasensitiv, høygradig serøs kreft i ovarieepitel eller eggleder eller primær peritonealkreft, med respons på platinabasert kjemoterapi - revurdering (forslag)

Kort om metoden fra forslaget:

- Forslag fra leverandør GlaxoSmithKline om revurdering av [ID2017_059](#) Niraparib (Zejula) til vedlikeholdsbehandling av BRCA-positive pasienter med tilbakefall av platinasensitiv, høygradig serøs kreft i ovarieepitel eller eggleder eller primær peritonealkreft, med respons på platinabasert kjemoterapi (besluttet ikke innført i Beslutningsforum for nye metoder 18.11.2019).
- Det har tilkommet nye opplysninger som forslagsstiller mener vil påvirke vurderingen av niraparibs (Zejula) kostnadseffektivitet vesentlig.
- I forbindelse med opprinnelig vurdering ble 300 mg lagt til grunn for beregning av behandlingskostnadene (sak 122-2019/ID2017_059). Dette er ifølge forslagsstiller en startdose iht. SPC som ikke reflekterer gjennomsnittsdosering. Gjennomsnittsdosering over tid i NOVA og klinisk praksis er ca. 200 mg. Forslagsstiller påpeker at reelle behandlingskostnader dermed er overestimert med 50% i metodevurderingen som ble gjort forrige gang.
- Siden forrige beslutning har anbudsutlysningen (LIS 2107 Onkologi) valgt å hensynta dosering i klinisk praksis (Radiumhospitalets metodebok) og gjennomsnittsdosering i NOVA (200 mg). Anbudsutlysningen legger derfor opp til å kostnadsberegne niraparib med utgangspunkt i de reelle behandlingskostnadene.
- Firma påpeker at de reelle behandlingskostnadene også bør legges til grunn ved vurdering av tilgang og dermed mulighet for å konkurrere om denne pasientgruppen i det samme anbudet (LIS 2107 onkologi).
- Niraparib (Zejula) vil eventuelt erstatte olaparib (Lynparza).
- SLV vurderte alvorlighetsgraden for tilsvarende pasientpopulasjon for olaparib til å være 11,9 qalys (Hurtig metodevurdering Lynparza – 2015).
- Forventet effekt oppgis å være median PFS vs placebo: 21 mnd vs. 5,5 mnd, HR 0,27 (0.173-0.41)
- Metoden antas å være aktuell for 20-40 pasienter.
- Antas ikke å ha konsekvenser for ressursbruken. Beslutning om tilgang og mulighet til å være med i LIS 2107 for denne pasientgruppen muliggjør konkurranse og kan bidra til å reduserte behandlingskostnader på området.
- Forslagsstiller har vedlagt et skriftlig innspill til onkologianbudet der de begrunner hvorfor 200 mg bør legges til grunn for kostnadsberegningen. Det vises til evidens fra studier og klinisk praksis.

Egnethetsvurdering fra Statens legemiddelverk

- Metoden fikk markedsføringstillatelse 16.11.2017.
- Månedlig legemiddelkostnad for 28 dager (maksimal utsalgspris for apotek): ved 300 mg dose: 107.537 kr, ved 200 mg dose pr dag: 71.703 kr.

NYE METODER

- Hvis LIS onkologi anser 200 mg niraparib for aktuell indikasjon å være likeverdig med olaparib og anser klinisk praksis som endret når det gjelder standard dosering, vil en forenklet vurdering være en mulighet.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

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

Helse Vest RHF:

Faglig innspill: Det er klinisk behov for metoden, den bør prioriteres for metodevurdering og det er tilstrekkelig kunnskapsgrunnlag. Alternativ/tilnærmet behandling er olaparib.

Samlet vurdering / anbefaling: 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 utredning, behandling og oppfølging av gynekologisk kreft, sist oppdatert mai 2020. Ny utgave kommer i løpet av kort tid. Helsedirektoratet ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret er plassert hos RHF-ene siden 15.7.2017.

Forslag om nasjonal metodevurdering

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

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

Opplysninger om forlagsstiller

Navn/kontaktperson	Anders K. Hansen
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	GlaxoSmithKline
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	Anders.k.hansen@gsk.com/92861098
Dato for innsending av forslag	03.03.2021

Opplysninger om metoden som foreslås

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

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

Revurdering av niraparib (Zejula) til vedlikeholdsbehandling av BRCA-positive pasienter med tilbakefall av platinasensitiv, høygradig serøs kreft i ovarieepitel eller eggleder eller primær peritonealkreft, med respons på platinabasert kjemoterapi (ID2017_059).

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Niraparib (Zejula) til vedlikeholdsbehandling av BRCA-positive pasienter med tilbakefall av platinasensitiv, høygradig serøs kreft i ovarieepitel eller eggleder eller primær peritonealkreft, med respons på platinabasert kjemoterapi (ID2017_059).

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

Vi mener det har tilkommet nye opplysninger som vesentlig vil påvirke vurderingen av niraparibs (Zejula) kostnadseffektivitet. Det bør derfor åpnes opp for en revurdering av tilgangen for Zejula som vedlikeholdsbehandling av BRCA-positive pasienter med tilbakefall av platinasensitiv, høygradig serøs kreft i ovarieepitel eller eggleder eller primær peritonealkreft, med respons på platinabasert kjemoterapi, slik at niraparib (Zejula) kan være med å konkurrere om disse pasientene i anbudet (LIS 2107 Onkologi).

I forbindelse med tilgangsvurderingen ble 300 mg lagt til grunn for beregning av behandlingskostnadene (sak 122-2019/ID2017_059), til tross for at dette kun er en startdose iht. SPC som ikke reflekterer gjennomsnittsdosering verken i NOVA eller klinisk praksis. Gjennomsnittsdosering over tid både i NOVA og klinisk praksis er ca. 200 mg, se vedlegg. Vurderingen som ble gjort sist overestimerte dermed de reelle behandlingskostnadene med 50 %. ^{1 2}

Siden forrige beslutning har anbudsutlysningen (LIS 2107 Onkologi) valgt å hensynta dosering i klinisk praksis (Radiumhospitalets metodebok) og gjennomsnittsdosering i NOVA (200 mg), jf. vedlegg. Anbudsutlysningen legger derfor opp til å kostnadsberegne niraparib med utgangspunkt i de reelle behandlingskostnadene.

De reelle behandlingskostnadene bør også legges til grunn ved vurdering av tilgang og dermed mulighet for å konkurrere om denne pasientgruppen i det samme anbudet (LIS 2107 onkologi).

Vi ber derfor om at niraparib (Zejula) til vedlikeholdsbehandling av BRCA-positive pasienter med tilbakefall av platinasensitiv, høygradig serøs kreft i ovarieepitel eller eggleder eller primær peritonealkreft, med respons på platinabasert kjemoterapi (ID2017_059) vurderes på nytt i lys av denne nye informasjonen.

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: Kostnadsberegning og dermed revurdering av tilgang for niraparib (Zejula) til aktuell pasientpopulasjon bør gjøres med utgangspunkt i gjennomsnittlig døgndosering 200 mg (slik som i konkurransegrunnlaget for LIS_2107 onkologi), og ikke startdosen 300mg (som kun unntaksvis benyttes i klinisk praksis – se vedlegg).

*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?)

Niraparib (Zejula) vil eventuelt erstatte olaparib (Lynparza)

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:

Niraparib benyttes i dag for tilsvarende pasienter uten BRCA-mutasjon.

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:

Nei ikke inkludert i nasjonale retningslinjer.
Radiumhospitalets metodebok anbefaler 200 mg én gang daglig også ved 2L-behandling.

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

Ja Nei
☐ ☒

Angi eventuelt type strålekilde, utstyr og stråleeksponering:

N/A

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

Onkologi (gynekologisk kreft)
Pasienter med eggstokkreft
Andre grupper N/A

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

SLV vurderte alvorlighetsgraden for tilsvarende pasientpopulasjon for olaparib til å være 11,9 qalys (Hurtig metodevurdering Lynparza – 2015)

Forventet effekt

Median PFS vs placebo: 21 mnd vs. 5,5 mnd, HR 0,27 (0.173-0.41)

Sikkerhet og bivirkninger

Viser til hurtig metodevurdering niraparib - ID2017_059

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

20-40 (Hurtig metodevurdering niraparib - ID2017_059)

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Nei.

Beslutning om tilgang og mulighet til å være med i LIS 2107 for denne pasientgruppen, muliggjør konkurranse og kan bidra til å reduserte behandlingskostnader på området.

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

¹Mirza, M.R., et al., Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. New England Journal of Medicine, 2016. 375(22): p. 2154-2164

² Skriftlig innspill til onkologi anbud fra GSK

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

GlaxoSmithKline

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

Har markedsføringstillatelse for den omsøkte bruken

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

Beslutning om tilgang basert på reelle behandlingskostnader, slik konkurransegrunnlaget i LIS 2107 nå reflekterer, muliggjør anbudskonkurranse for denne pasientgruppen og kan derigjennom bidra til reduserte behandlingskostnader på området.

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)

Anders K. Hansen jobber i GlaxoSmithKline som har markedsføringstillatelse for niraparib (Zejula) til bruk mot eggstokkreft.

Skriftlig innspill fra GSK til onkologianbudet / konkurransegrunnlaget for PARP-hemmere

Nedenfor følger vår begrunnelse for hvorfor vi mener 200 mg bør legges til grunn ved kostnadsberegning av Zejula (niraparib) i anbudet, uavhengig av behandlingslinje:

Evidens fra studier og klinisk praksis viser at pasienter under 77 kg eller med trombocyttnverdier ved baseline under 150 000 / μ L bør ha en startdose på 200 mg, uavhengig av behandlingslinje. I praksis gjelder dette for de aller fleste pasientene. 200 mg er derfor den vanligste doseringen av Zejula over tid.

For 1L behandling står følgende i Zejula SPC: «Anbefalt startdose av Zejula er 200 mg (to 100 mg kapsler), én gang daglig. For pasienter som veier $\geq$ 77 kg og har trombocyttnverdier ved baseline $\geq$ 150 000/mikrol, er imidlertid anbefalt startdose av Zejula 300 mg (tre 100 mg kapsler), én gang daglig». Når det gjelder 2L behandling tilsier ulike studier og erfaring fra klinisk praksis at pasienter under 77 kg eller med trombocyttnverdier ved baseline under 150 000 / μ L også bør ha en startdose på 200 mg.^{i,ii}

I NOVA-studien (2L) var den mest brukte dosen over tid 200 mg,ⁱⁱⁱ og dette er også omtalt i Zejula SPC. En retrospektiv analyse av NOVA viste at pasienter under 77 kg eller med trombocyttnverdier ved baseline under 150 000 / μ L bør ha en startdose på 200 mg. Pasientene med disse kjennetegn utgjorde mer enn 75% av NOVA-studiepopulasjonen.ⁱ På bakgrunn av den analysen ble også protokollen for PRIMA-studien endret, slik at pasientene med disse kjennetegn fikk startdose på 200mg i 1L.^{iv} Dette viser at data fra en studie i 2L er bakgrunnen for dosering i 1L og følgelig doseringsanbefalingen for 1L i Zejula SPC.

I den retrospektive analysen av NOVA (2L) er pasientene som ble dosejustert til 200 mg innen tre måneder vist å ha tilsvarende PFS som resten av studiepopulasjonen.ⁱ I tillegg ble 200 mg startdose prospektivt validert i 2L i NORA-studien, med tilsvarende effekt og mindre bivirkninger enn i NOVA.ⁱⁱ En retrospektiv RWE-studie har også vist at gjennomsnittsdose over tid i 2L+ er 204 mg.^v Den helseøkonomiske analysen for 2L BRCAwt bygger også på gjennomsnittsdose i NOVA av 200 mg som også var utgangspunktet for prissettingen.^{vi}

Radiumhospitalets interne retningslinjer anbefaler startdose 200 mg i 2L, med 300 mg kun for pasienter som veier over 77 kg og har trombocyttnverdier ved baseline over 150 000 / μ L. Dette samsvarer med svenske nasjonale retningslinjer.^{vii} Tilbakemeldinger fra klinikere tyder på at 200 mg allerede er den vanligste startdosen. Bivirkningsprofil i klinisk praksis vil være bedre enn det som følger av NOVA fordi flere starter på 200 mg. Lavere dose gir mindre bivirkninger.ⁱ

Det å legge 300 mg til grunn vil overvurdere pris av Zejula med hele 50 % og undergrave hensikten av PARP-hemmer-anbudet ved å svekke konkurransegrunnlaget.

Fremskyndelse av implementering av PARP-hemmer-anbudet:

GSK har fire måneders ledetid. Gitt forespeilet tidspunkt for utlysning (23. februar) kan GSK levere til oppstart 1. juli. Med utgangspunkt i dette ber GSK om at implementering av PARP-hemmer-anbudet fremskyndes til 1. juli. Tidligere oppstart krever tilsvarende tidligere utlysning.

ⁱ Berek, J. S., et al. "Safety and dose modification for patients receiving niraparib." *Annals of Oncology* 29.8 (2018): 1784-1792.

ⁱⁱ Wu, X., et al. "A prospective evaluation of tolerability of niraparib dosing based on baseline body weight (BW) and platelet (plt) count: Blinded pooled interim safety data from the NORA study." *Annals of Oncology* 30 (2019): v411.

ⁱⁱⁱ Mirza, Mansoor R., et al. "Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer." *New England Journal of Medicine* 375.22 (2016): 2154-2164.

^{iv} González-Martín, Antonio, et al. "Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer." *New England Journal of Medicine* 381.25 (2019): 2391-2402.

^v Perhanidis, J., et al. "Real World Average Dose Of Parp Inhibitors Used As Maintenance Therapy For Platinum Sensitive Recurrent Ovarian Cancer." *Value in Health*. Vol. 23. STE 800, 230 Park Ave New York, NY 10169 USA: Elsevier Science Inc, 2020.

^{vi} https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2019_107_Niraparib_Zejula_ovariekreft_metodevurdering_offentlig.pdf

^{vii} <https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/aggstockscancer-epitelial/vardprogram/behandling-vid-aterfall/#-Niraparib>



Bestilling nr: ID2021_051

Tittel på bestillingen:

Revurdering av niraparib (Zejula) til vedlikeholdsbehandling av BRCA-positiv pasienter med tilbakefall av platinasensitiv, høygradig serøs kreft i ovarieepitel eller eggleder eller primær peritonealkreft, med respons på platinabasert kjemoterapi (ID2017_059).

Medisinsk effekt og nyhetsverdi:

Niraparib er en poly(ADP-ribose)polymerase (PARP) –hemmer og hemmer PARP-1 og PARP-2, som spiller en rolle i DNA-reparasjon. Niraparib-indusert cytotoxisitet resulterer i DNA-skade, apoptose og celledød.

Tidligere vurderinger:

Legemiddelverket har i sin metodevurdering vurdert klinisk effekt, sikkerhet av niraparib. Legemiddelverket vurderte relativ effekt av niraparib sammenlignet med olaparib. Vurderingen konkluderte med at de innsendte dataene ikke viser klinisk relevante forskjeller i effekten av niraparib sammenlignet med olaparib i BRCA-positiv platinasensitiv ovariekreft med tilbakefall. Imidlertid ble det påpekt at det ser ut til å være en høyere andel alvorlige bivirkninger assosiert med niraparib sammenlignet med olaparib ved anbefalt dose. Basert på tilbakemeldingene fra de kliniske ekspertene og ekspertgruppen for onkologisk anbud, ble forskjellene i sikkerhet ansett å være akseptable, og produktene vurdert sammenlignbare i klinisk praksis.

LIS Onkologi spesialistgruppe vurderte niraparib og olaparib som faglig likeverdige for overlappende indikasjoner. I konkurransegrunnlaget for LIS 2007 Onkologi stod det at olaparib og niraparib ville bli sammenlignet med hverandre. Sammenlikningen mellom niraparib og olaparib var basert dosering i SPC, som er for niraparib 3 kapsler à 100 mg 1 gang daglig, tilsv. en total døgndose på 300 mg.

Beslutningsforum besluttet den 18.11.2019 å ikke innføre niraparib for denne indikasjonen, ettersom prisen for legemiddelet ble ansett å være for høy.

Godkjente, innførte indikasjoner:

niraparib (Zejula) til vedlikeholdsbehandling av **BRCA-negative** pasienter med tilbakefall av platinasensitiv, høygradig serøs kreft i ovarieepitel eller eggleder eller primær peritonealkreft, med respons på platinabasert kjemoterapi

Firma foreslår en revurdering, hvor de legger vekt på klinisk praksis i Norge, der ifølge firma en lavere dosering på 200 mg blir brukt for pasienter under 77 kg og under 150.000 blodplater pr µl. Firma påpeker videre at 300 mg er startdosering og at SPC ikke reflekterer gjennomsnittsdosering verken i den kliniske studien NOVA eller klinisk praksis. Ved bruk av 300 mg i kostnadsberegningene, blir prisen overestimert ettersom 200 mg er det som brukes i klinisk praksis ifølge firma.

Legemiddelkostnader (inkl. mva) pr i dag:

Månedlig legemiddelkostnad for 28 dager ved 300 mg dose pr dag (maksimal utsalgspris for apotek): 107.537 kr

Månedlig legemiddelkostnad for 28 dager ved 200 mg dose pr dag (maksimal utsalgspris for apotek): 71.703 kr



Finansieringsordning: Spesialisthelsetjenesten
Regulatorisk status for markedsføringstillatelse (MT): Metoden har fått MT. MT-dato: 16.11.2017
Leveringstid:

Legemiddelverkets vurdering av bestillingens relevans/egnetthet:

Hvis LIS onkologi anser 200 mg niraparib for aktuell indikasjon å være likeverdig med olaparib og anser klinisk praksis som endret når det gjelder standard dosering, vil en forenklet vurdering være en mulighet.

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_051 Niraparib (Zejula) til vedlikeholdsbehandling av BRCA-positive pasienter med tilbakefall av pl kreft i ovarieepitel eller eggleder eller primær peritonealkreft, med respons på platinabasert kjemoterapi (ID2017_059).	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Haukeland Sykehus inkluderte pasienter i Nova-trial, studien som metoden baserer seg på
Er det klinisk behov for metoden?	Ja
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Niraparib har vært brukt i klinisk studie for pasienter med ovarial cancer ved Haukeland Sykehus. Det er også brukt gjennom Compassionate use for samme pasientgruppe
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)	Alternativ/tilnærmet behandling er olaparib
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Kathrine Woie	Konst.seksj.overlege	Gynekologisk Kreft, Kvinneklinikken, Haukeland Universitetssykehus

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

Metodevurdering anbefales

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_051

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 gynekologisk kreft, sist oppdatert mai 2020. Ny utgave kommer i løpet av kort tid.

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: Bente Bryhn

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 15.7.17 NEI ☐

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

Saksnummer 100-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_057 Transkraniell likestrømsstimulering (tDCS) til behandling av depresjon og afasi (Forslag)

Kort om metoden fra forslaget:

- Forslagsstiller er Eivind Aakhus ved Sykehuset Innlandet.
- Behandlingen dreier seg om daglige repeterende lavstrøms-stimuleringer av hjernen i en periode på 3-4 uker.
- Metoden er et behandlingsalternativ til medikamentell behandling og elektrokonvulsiv behandling.
- Behandlingen er først og fremst aktuell ved mild og moderat depresjon.
- Metoden har vist seg i små studier å være nyttig for pasienter med afasi etter hjerneslag og ved primær progressiv afasi.
- Metoden har, så vidt forslagsstiller og produsent kjenner til, vært prøvd kun i begrenset grad i Norge.
- Metoden er ressurskrevende i og med at apparatur potensielt legges beslag på av én pasient over tre uker. Alternativt tilbys behandlingen på poliklinikk og flere pasienter kan bruke apparatet gjennom uken. I så fall vil tilbudet være aktuelt først og fremst for pasienter som bor i nærområdet til sykehuset.

Egnethetsvurdering fra Folkehelseinstituttet (innspillet vedlagt):

- Transkraniell likestrømsstimulering er en ikke-invasiv behandling hvor strømsignaler sendes inn mot bestemte områder av hjernen via elektroder plassert på skallen. Elektrodene plasseres over områder av hjernen hvor det er vist patofysiologiske endringer ved aktuelle tilstand (depresjon og afasi).
- Metoden blir ansett som en trygg behandling med få og milde bivirkninger.
- En behandlingsmetode som kan brukes som et supplement til eksisterende behandling, eller som alternativ behandling dersom tilgjengelige behandlingsmetoder ikke er ønsket eller tolereres.
- Metoden har en gunstig bivirkningsprofil uten kjente kognitive bivirkninger.
- Det ser ut til å finnes flere produsenter av utstyret.
- Folkehelseinstituttet har identifisert flere systematiske oversikter fra de siste par årene som oppsummerer effekten av transkraniell likestrømsstimulering ved depresjon, afasi etter hjerneslag og primær progressiv afasi. Dokumentasjonsgrunnlaget synes å være størst ved depresjon. Dokumentasjonsgrunnlaget ved afasi ser ut til å være noe mindre, særlig ved primær progressiv afasi.
- Folkehelseinstituttet anbefaler en forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt, sikkerhet og helseøkonomi (løp A).
- Hvis ønskelig vil det sannsynligvis være mulig å oppsummere arbeid som allerede er publisert, og å tilpasse det til norske forhold ved å gjøre en helseøkonomisk analyse. Folkehelseinstituttet foreslår at et eventuelt oppdrag avgrenses til depresjon, både fordi forslagsstiller primært fokuserer på det, og fordi dokumentasjonsgrunnlaget ved depresjon ser ut til å være større enn ved afasi. Dersom det skulle vise seg at det er lite hensiktsmessig

NYE METODER

å formidle arbeid andre har gjort, og/eller vi ser behov for mer omfattende helseøkonomiske analyser, vil vi i så fall komme tilbake til Bestillerforum for å diskutere behov for endring i oppdraget.

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

Helse Vest RHF:

Ingen innspill.

Helse Nord RHF:

Ingen innspill.

Helse Sør-Øst RHF:

Faglig innspill: Er kjent med at metoden er i bruk flere steder internasjonalt for indikasjon depresjon, er godt tolerert og har en viss evidens for effekt. Det er behov for slikt alternativ og bør få en viss prioritet.

Helse Midt Norge RHF:

Ingen innspill.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Påvirker nasjonale retningslinjer for diagnostisering og behandling av voksne med depresjon i primær- og spesialisthelsetjeneste. Ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Ingen innspill.

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	Eivind Aakhus
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Sykehuset Innlandet
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	Eivind.aakhus@sykehuset-innlandet.no , 95879949
Dato for innsending av forslag	22/2-21

Opplysninger om metoden som foreslås

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

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

Transkraniell «direct current stimulation» (tDCS) ved depresjon og afasi

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

tDCS er et biologisk behandlingsalternativ til medikamentell behandling og elektrokonvulsiv behandling (ECT) ved depresjoner, først og fremst av mild og moderat alvorlighetsgrad. Behandlingen dreier seg om daglige repeterende lavstrøms-stimuleringer av hjernen i en periode på 3-4 uker. Dokumentasjonen for dette er ganske god. Behandlingen er også godkjent for fibromyalgi og kronisk nevropatisk smerte. I tillegg har tDCS vist seg i små studier å være nyttig for pasienter med afasi etter hjerneslag og ved primær progressiv

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

tDCS representerer et alternativ til andre etablerte behandlingsformer ved depresjon. Antidepressiver hjelper noen pasienter med depresjon, men ikke alle, eller kan ha uakseptable bivirkninger. ECT har effekt hos flere pasienter, men kan ha uakseptable bivirkninger i form av hukommelsesvansker. Den sistnevnte bivirkningen er fra tid til annen en årsak til at pasienter takker nei til behandlingen. tDCS kan derfor være et behandlingstilbud for pasienter med depresjon som ikke har nytte av annen behandling eller takker nei til andre behandlingstilbud. tDCS har også vist seg nyttig ved afasi etter hjerneslag. Dokumentasjonen er imidlertid motstridende, så kunnskapsgrunnlaget er svakere for denne tilstanden. Enda svakere evidens er det for språkbedring ved Primær progressiv afasi (PPA), men også her er det positive rapporter. Her dreier det seg om tilstander som i svært liten grad har alternative behandlingsformer og terskelen for å tilby behandling vil være lavere, så fremst bivirkningsprofil er akseptabel. tDCS har en gunstig bivirkningsprofil, og gir ingen kognitive bivirkninger.

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.*

Hovedproblem 1:

P: Pasienter med moderat depresjon som ikke har respondert på tradisjonell behandling, eller ikke tolererer tradisjonell behandling

I: behandling med tDCS ½ time daglig, 5 d i uken i 3 uker, 2mA strøm, standard elektrodeplassering

C: Pasienter med moderat depresjon som ikke har respondert på tradisjonell behandling, eller ikke tolererer tradisjonell behandling, som ikke får tDCS

O: Effekt på depresjon målt ved validert depresjonsskjema (Montgomery Åsberg depression rating scale, MADRS)

Hovedproblem 2:

P: Pasient med primær progressiv afasi eller post-stroke afasi.

I: behandling med tDCS ½ time daglig, 5 d i uken i 3 uker, 2mA strøm, anode-plassering over venstre fronto-temporalregion (F7 i standard EEG)

C: Pasient med primær progressiv afasi eller post-stroke afasi som ikke får tDCS

O: Effekt på språkfunksjon, målt ved ordflyt (semantisk og fonemisk), benevnning (Boston Naming Test), og hukommelse (10-ordstest umiddelbar og utsatt hukommelse) samt tallspenn (digital recall)

*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?)

Depresjon: Psykoterapi, antidepressiver eller ECT.

Afasi: Språktrening med logoped

- | 6. Forslaget gjelder: | Ja | Nei |
|--|-------------------------------------|-------------------------------------|
| En metode som er aktuell for spesialisthelsetjenesten | ☒ | ☐ |
| En ny og innovativ metode | ☐ | ☒ |
| Et nytt bruksområde, eller en ny indikasjon for en etablert metode | ☒ | ☐ |
| En sammenligning mellom flere metoder | ☐ | ☒ |
| Er metoden tatt i bruk? | ☒ | ☐ |

Hvis ja – metode er tatt i bruk i klinisk praksis	☐	☐
Hvis ja – metode er tatt i bruk innen forskning/utprøving	☐	☐
Revurdering/utfasing av en metode som er tatt i bruk i klinisk praksis	☐	☐

Eventuelle kommentarer til bruken av metoden:

Metoden har, så vidt vi og produsent kjenner til, vært prøvd kun i begrenset grad i Norge.

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

Legemiddel	☐
Medisinsk utstyr som er CE-merket*	☒

*Angi klassifisering og bruksområde:

Klasse II medisinsk utstyr, registrert for depresjon, fibromyalgi og kronisk nevropatisk smerte

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:

Metoden er ressurskrevende i og med at apparatur potensielt legges beslag på av én pasient over tre uker. Alternativt tilbys behandlingen på poliklinikk og flere pasienter kan bruke apparatet gjennom uken. I så fall vil tilbudet være aktuelt først og fremst for pasienter som bor i nærområdet til sykehuset. Lik poliklinisk aktivitet vil kunnen generere inntekter som kompenserer for utgifter til innkjøp og bruk av engangsutstyr.

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?))

Psykiatri, geriatri, nevrologi

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

Moderate depresjoner. Primær progressiv afasi i tidlig fase, og post-stroke afasi (statisk) i alle former

Forventet effekt

1. bedring av depresjon. 2. bedring av språkfunksjon

Sikkerhet og bivirkninger

Det er enkel administrering, liten risiko for feil. Risiko reduseres ytterligere hvis behandlingen administreres i poliklinikk.

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Pasienter med depresjon som ikke har nytte av annen behandling, eller ikke ønsker dette: vanskelig anslag fordi vi ikke har tall på dette, men rundt 9% av den norske befolkningen anslås å ha en depresjon. Rundt 12-13% av befolkningen bruker antidepressiver, men indikasjon kan variere. Rundt 50% av brukere vil ha effekt av det første preparatet, men ved systematisk utprøving av legemidler og ECT vil opp mot 75% ha effekt av tiltakene, hvilket indikerer at en betydelig andel av den deprimerte befolkningen vil ha depresjonssymptomer over tid.

For PPA vil antallet være betydelig færre. Frontallappsdemensene har en prevalens på 2,7-15/100.000, og 20-40% av disse anslås å ha PPA, dvs anslagsvis 27 – 300 personer i Norge.

Post-stroke afasi anslås å ramme 21-38% av pasienter som har gjennomgått slag. Med en incidens på 43-60/100.000 årlig, dvs 2150 – 3000 personer, vil mellom 450 – 1140 personer slagpasienter få afasi som sekvele årlig, gitt en befolkning på 5 millioner.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

tDCS er mer ressurskrevende for helsetjenesten enn behandling med antidepressiver, men vesentlig mindre ressurskrevende enn behandling med ECT. Ved poliklinisk behandling vil det kreve en viss oppfølging av pasient i forbindelse med mottak og avslutning av konsultasjon, men for øvrig vil pasienten kunne oppholde seg i egnet rom uten tilsyn.

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

Depresjon

Razza LB et al. A systematic review and meta-analysis on the effects of transcranial direct current stimulation in depressive episodes. Depression and Anxiety 2020.

<https://doi.org/10.1002/da.23004>

Primær progressive afasi

Ficek BN et al. The effect of tDCS on functional connectivity in primary progressive aphasia; NeuroImage: Clinical, Volume 22, 2019 <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.05.023>

McConethy EM et al. Baseline Performance Predicts tDCS-Mediated Improvements in Language Symptoms in Primary Progressive Aphasia Front. Hum. Neurosci., 30 June 2017 | <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00347>

Post-stroke afasi

Wortman-Jutt S, Edwards DE, tDCS in Post-Stroke Aphasia Recovery. Stroke 2017; 48: 820–826. doi:10.1161/STROKEAHA.116.015626

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

Sooma Oy, Finland. info@soomamedical.com, tlf+358 10 328 9811

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

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

Vi tror noen pasienter med depresjon kan ha nytte av dette, spesielt der uakseptable bivirkninger eller personlige preferanser vanskeliggjør behandling med mer etablerte behandlingsformer. I tillegg åpner behandlingen for muligheter til å behandle språkproblemer ved afasi etter hjerneslag eller ved primær progressiv afasi, tilstander som per i dag kun har begrenset nytte av behandling. Vi oppfatter på ingen måte dette som noen vidunderkur for noen av tilstandene, men mener at behandlingstilbudet bør være tilgjengelig for våre pasienter, og som del av spesialisthelsetjenesten bør vi ha klinisk erfaring med tDCS.

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.)

Jeg har ingen finansielle interesser i dette prosjektet. Jeg er ansatt i, og tenker apparatur brukt i, det offentlige helsesvesenet. Eventuelle inntekter tilfaller derfor det offentlige, og ikke meg personlig. Jeg har heller ikke mottatt honorar eller andre ytelser i forbindelse med min kontakt med produsenten.

Egnethetsvurdering

1. Status og oppsummering

ID2021_057 Transkraniell likestrømsstimulering ved depresjon og afasi

1.1 Oppsummering

Depresjon er hyppig forekommende i befolkningen og har store individuelle og samfunnsmessige konsekvenser og kostnader. Transkraniell likestrømsstimulering, eller transcranial direct current stimulation (tDCS), er en behandlingsmetode som kan brukes som et supplement til eksisterende behandling, eller som alternativ behandling dersom tilgjengelige behandlingsmetoder ikke er ønsket eller tolereres. Metoden har en gunstig bivirkningsprofil uten kjente kognitive bivirkninger. Behandlingen er først og fremst aktuell ved mild og moderat depresjon, og behandlingsvarighet er på 3-4 uker.

Forslagsstiller trekker også frem afasi etter hjerneslag og primær progressiv afasi som andr mulige behandlingsindikasjoner. Her er dokumentasjonsgrunnlaget angivelig motstridende og svakere enn ved depresjon, særlig ved primær progressiv afasi, men samtidig finnes det få alternative behandlingsformer ved afasi og forslagsstiller poengterer at terskelen for å tilby behandling er lavere så lenge bivirkningsprofilen er akseptabel.

I denne egnethetsvurderingen har vi i hovedsak fokusert på transkraniell likestrømsbehandling ved depresjon, da dokumentasjonsgrunnlaget ser ut til å være størst på dette området. Afasi er imidlertid tatt inn i beskrivelse av problemstillingen (PICO) og resultater fra litteratursøket som omhandler afasi er også tatt med. Dersom dette blir et oppdrag foreslår vi imidlertid å avgrense kun til depresjon.

Populasjon: I: Pasienter med depresjon som ikke har respondert tilstrekkelig på eller ønsker/tolererer tradisjonell behandling.
Ila: Pasienter med afasi etter hjerneslag. **Ilb:** Pasienter med primær progressiv afasi.

Komparator: I: Dagens behandling (antidepressiva, psykoterapi, ECT), ingen behandling, placebo **Ila og b:** Språktrening med logoped, ingen behandling.

Intervensjon: Behandling med transkraniell likestrømsbehandling.

Utfall: I: Effekt på depresjon (validert skjema som f.eks. Montgomery Åsberg depression rating scale, MADRS), livskvalitet, bivirkninger, tilbakefall, selvmord/død, kostnader. **Ila og b:** Effekt på språkfunksjon (målt ved ulike skalaer), livskvalitet, bivirkninger, behov for oppfølging, kostnader.

Forslag til fagekspert:

1.2 Metodetype

Medisinsk utstyr, diagnostikk og tester

1.3 Fagområde

Hovedområde:
1: Psykiske lidelser og ruslidelser
2: Nevrologi
3: Velg fagområde

Underområde:

Velg eventuelt underområde

1.4 Tagger/søkeord

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

1.5 Status for godkjenning

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

1.6 Finansieringsansvar

- ☒ Spesialisthelsetjenesten
- ☐ Folketrygd
- ☐ Kommune

1.7 Status for bruk

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

☐ Annet:		☐ Ny/endret metode
Kommentar:		Kommentar: Sannsynligvis svært begrenset bruk i Norge
1.8 Bestillingsanbefaling		
1: ☐ Fullstendig metodevurdering ☐ Effekt ☐ Helseøkonomi ☐ Etikk ☐ Sikkerhet ☐ Organisasjon ☐ Jus		3: ☒ Forenklet metodevurdering A: ☒ Effekt, sikkerhet og helseøkonomi B: ☐ Effekt og sikkerhet C: ☐ Helseøkonomi D: ☐ Kartleggingsoversikt
2: ☐ Hurtig metodevurdering <i>baseres på dokumentasjonspakke fra produsent</i>		
Kommentar: Hvis ønskelig vil det sannsynligvis være mulig å oppsummere arbeid som allerede er publisert, og å tilpasse det til norske forhold ved å gjøre en helseøkonomisk analyse. Vi foreslår at et eventuelt oppdrag avgrenses til depresjon, både fordi forslagsstiller primært fokuserer på det, og fordi dokumentasjonsgrunnlaget ved depresjon ser ut til å være større enn ved afasi. Dersom det skulle vise seg at det er lite hensiktsmessig å formidle arbeid andre har gjort, og/eller vi ser behov for mer omfattende helseøkonomiske analyser, vil vi i så fall komme tilbake til Bestillerforum for å diskutere behov for endring i oppdraget.		

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. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Om MedNytt](#).

2. Punktoppsummering

ID2021_057 Transkraniell likestrømsstimulering ved depresjon og afasi

2.1 Om metoden

- Transkraniell likestrømsstimulering er en ikke-invasiv behandling hvor strømsignaler sendes inn mot bestemte områder av hjernen via elektroder plassert på skallen.
- Behandlingen kan brukes mot depresjon hos pasienter som ikke har hatt tilstrekkelig effekt av annen behandling eller hos pasienter som ikke ønsker/tolererer annen behandling.
- Behandlingen kan også brukes ved afasi etter hjerneslag og ved primær progressiv afasi.
- Transkraniell likestrømsstimulering blir ansett som en trygg behandling med få og milde bivirkninger.

2.2 Om dokumentasjonsgrunnlaget

- Vi har identifisert flere systematiske oversikter fra de siste par årene som oppsummerer effekten av transkraniell likestrømsstimulering ved depresjon, afasi etter hjerneslag og primær progressiv afasi. Dokumentasjonsgrunnlaget synes å være størst ved depresjon. Dokumentasjonsgrunnlaget ved afasi ser ut til å være noe mindre, særlig ved primær progressiv afasi.

2.3 Om bestillingsanbefaling

Da det er publisert flere systematiske oversikter de siste årene, vil det være en mulighet å formidle noe av det arbeidet som allerede er oppsummert i formatet forenklet metodevurdering, med tilpasning til norsk kontekst. Foreslår å avgrense et eventuelt oppdrag til depresjon. Se punkt 1.8.

3. Beskrivelse av metoden

ID2021_057 Transkraniell likestrømsstimulering ved depresjon og afasi

Generisk navn	Transkraniell likestrømsstimulering
Produktnavn	
Produsenter	Det ser ut til å finnes flere produsenter av dette utstyret

3.1 Beskrivelse av metoden

Status og prinsipp for metode	Transkraniell likestrømsbehandling (transcranial direct current stimulation, tDCS) er en ikke-invasiv metode for å stimulere hjernen (1). Svak strøm sendes inn i hjernen via elektroder som plasseres på skallen. Elektrodene plasseres over områder av hjernen hvor det er vist patofysiologiske endringer ved aktuelle tilstand (depresjon og afasi). Vanlig behandlingsregime er 30 minutter daglig i 3-4 uker. tDCS kan også brukes i vedlikeholdsfasen.
Potensiell nytte	Metoden kan brukes som et supplement til eksisterende behandling ved depresjon, eller som alternativ behandling dersom tilgjengelige behandlingsmetoder ikke er ønsket eller tolereres (2). I hovedsak gjelder dette mild og moderat depresjon. Noen pasienter har utilstrekkelig effekt av medikamentell behandling eller uakseptable bivirkninger. Elektrokonvulsiv behandling (ECT) er et annet behandlingsalternativ som mange kan ha nytte av. ECT kan imidlertid ha uakseptable bivirkninger i form av hukommelsesvansker, og noen takker også nei til denne behandlingen pga. risiko for bivirkninger.
Sikkerhetsaspekter og risikoforhold	Metoden virker å være forbundet med få og kun mindre alvorlige bivirkninger (3). Rødhet, irritasjon og hudkløe hvor elektrodene har vært plassert kan forekomme. Det er ikke observert kognitive bivirkninger som for eksempel hukommelsesvansker.
Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag	Forekomsten av depressive lidelser i befolkningen er høy. Det er anslått at hver femte person vil oppleve depresjon i løpet av livet (2). Depresjon er en sterk risikofaktor for å falle ut av arbeidslivet i kortere eller lengre tid, og for uførhet på lengre sikt. Omkostningene er store både for de som rammes, for pårørende og for samfunnet. Depresjon er i stor grad en tilbakevendende lidelse (2).
Dagens behandling	De aller fleste pasientene med depresjon behandles i primærhelsetjenesten. Behandlingstilbud i primærhelsetjenesten inkluderer i første omgang rådgivning, problemløsning og ulike former for assistert selvhjelp og kortvarige psykologiske intervensjoner (2). Dersom enklere metoder ikke fører frem er mer strukturell psykologisk behandling og medikamentell behandling aktuelt. Elektrokonvulsiv behandling (ECT) kan brukes i tilfeller hvor annen behandling ikke har ført fram, men i noen tilfeller også som førstelinjebehandling, for eksempel ved alvorlig depresjon (1). ECT utføres i narkose, og vanligvis gis 6-12 behandlinger. ECT er vist å være en effektiv behandling mot depresjon, men er forbundet med bivirkninger som konsentrasjonsvansker og hukommelsesforandringer (2). tDCS er aktuelt som behandling i tilfeller hvor medikamentell behandling og/eller ECT ikke har tilstrekkelig effekt, og i tilfeller der pasienter opplever uakseptable bivirkninger eller av andre grunner ikke ønsker behandlingen.
Kommentar fra SLV ved Companion Diagnostics	

3.2 Referanser

4. Dokumentasjonsgrunnlag

ID2021_057 Transkraniell likestrømsstimulering ved depresjon og afasi

4.1 Relevante og sentrale kliniske studier

I: Det foreligger dokumentasjon gjennom flere randomiserte kontrollerte studier av bruk av transkraniell likestrømsstimulering ved depresjon. Vi har identifisert flere systematiske oversikter som oppsummerer effekten av behandlingen som er publisert de siste to årene (4-8).

Ila: Det foreligger systematiske oversikter fra de siste to årene som oppsummerer effekten av transkraniell likestrømsbehandling ved afasi etter hjerneslag (9;10). Disse systematiske oversiktene inkluderte randomiserte kontrollerte studier.

Ilb: Det foreligger systematiske oversikter fra de siste to årene som oppsummerer effekten av transkraniell likestrømsbehandling ved primær progressiv afasi (11-13). Dokumentasjonsgrunnlaget inkluderer randomiserte kontrollerte studier, men det dokumentasjonsgrunnlaget ser ut til å være betydelig mindre på dette området.

4.2 Pågående kliniske studier

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer	Tidsperspektiv resultater

4.3 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	Ingen relevante identifisert
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	Det foreligger flere systematiske oversikter publisert de siste årene som oppsummerer effekten ved depresjon og afasi og som er publisert de seneste årene, se punkt 4.1. Det finnes også pågående systematiske oversikter av depresjon (14;15) og afasi (16).
Metodevarsel	Ingen relevante identifisert
Publikasjoner ved revurdering	Ikke relevant

4.5 Referanser

1. Palm U, Hasan A, Strube W, Padberg F. tDCS for the treatment of depression: a comprehensive review. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2016;266(8):681-94.
2. Nasjonale retningslinjer for diagnostisering og behandling av voksne med depresjon i primær- og spesialisthelsetjenesten: Helsedirektoratet [lest 07.05.21]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/voksne-med-depresjon/Voksne%20med%20depresjon%20%E2%80%93%20Nasjonal%20retningslinje%20for%20diagnostisering%20og%20behandling%20i%20prim%C3%A6r-%20og%20spesialisthelsetjenesten.pdf/attachment/inline/ed0d2ef2-da11-4c4e-9423-58e1b6ddc4d9:961cda6577d48345aa0d6fe9642b6b6acc2a6506/Voksne%20med%20depresjon%20%E2%80%93%20Nasjonal%20retningslinje%20for%20diagnostisering%20og%20behandling%20i%20prim%C3%A6r-%20og%20spesialisthelsetjenesten.pdf>
3. Depression in adults: BMJ Best Practice [opdatert 10.03.21; lest 07.05.21]. Tilgjengelig fra: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/55>
4. Zhang R, Lam CLM, Peng X, Zhang D, Zhang C, Huang R, et al. Efficacy and acceptability of transcranial direct current stimulation for treating depression: A meta-analysis of randomized controlled trials. Neurosci Biobehav Rev 2021;126:481-90.
5. Zugliani MM, Fidry M, Steffen RE, Lan K, Brietzke E, Milev R, et al. Clinical effectiveness of non-TMS neurostimulation in depression: Clinical trials from 2010 to 2020. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2021;110:110287.
6. Moffa AH, Martin D, Alonzo A, Bennabi D, Blumberger DM, Benseñor IM, et al. Efficacy and acceptability of transcranial direct current stimulation (tDCS) for major depressive disorder: An individual patient data meta-analysis. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2020;99:109836.

7. Razza LB, Palumbo P, Moffa AH, Carvalho AF, Solmi M, Loo CK, et al. A systematic review and meta-analysis on the effects of transcranial direct current stimulation in depressive episodes. *Depress Anxiety* 2020;37(7):594-608.
8. Razza LB, Afonso Dos Santos L, Borriore L, Bellini H, Branco LC, Cretaz E, et al. Appraising the effectiveness of electrical and magnetic brain stimulation techniques in acute major depressive episodes: an umbrella review of meta-analyses of randomized controlled trials. *Braz J Psychiatry* 2020.
9. Cheng W, Li Y, Cheng B, Chen Y, Chen Z, Cui L, et al. Effects of transcranial direct current stimulation over the right hemisphere on naming ability in patients with poststroke aphasia: A meta-analysis. *Journal of Neurolinguistics* 2021;58:100986.
10. Elsner B, Kugler J, Mehrholz J. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for improving aphasia after stroke: a systematic review with network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Neuroeng Rehabil* 2020;17(1):88.
11. Byeon H. Meta-Analysis on the Effects of Transcranial Direct Current Stimulation on Naming of Elderly with Primary Progressive Aphasia. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17(3).
12. Loreti E. Is transcranial direct current electrical stimulation effective in the treatment of gestational depression? A systematic review with bibliometrics: PROSPERO database [oppdatert 07.03.21; lest 07.05.2021]. Tilgjengelig fra: https://www.crd.york.ac.uk/prospERO/display_record.php?ID=CRD42021235355
13. Nissim NR, Moberg PJ, Hamilton RH. Efficacy of Noninvasive Brain Stimulation (tDCS or TMS) Paired with Language Therapy in the Treatment of Primary Progressive Aphasia: An Exploratory Meta-Analysis. *Brain Sci* 2020;10(9).
14. Cotelli M, Manenti R, Ferrari C, Gobbi E, Macis A, Cappa SF. Effectiveness of language training and non-invasive brain stimulation on oral and written naming performance in Primary Progressive Aphasia: A meta-analysis and systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* 2020;108:498-525.

5. Versjonslogg

ID2021_057 Transkraniell likestrømsstimulering ved depresjon og afasi

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
07.05.2021	Laget metodevarsel
Klikk eller trykk for å skrive inn en dato.	
Klikk eller trykk for å skrive inn en dato.	[Skrive hva som er gjort nytt]

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_ID2021_057 Transkraniell likestrømsstimulering	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Er kjent med at metoden er i bruk flere steder internasjonalt for indikasjon depresjon, er godt tolerert og har en viss evidens for effekt
Er det klinisk behov for metoden?	Som alternativ til annen behandling, ja
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Ingen personlig
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Det er behov for slikt alternativ, bør få en viss prioritet
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Det vil jeg absolutt anta
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Transkraniell magnetstimulering (TMS) er et alternativ med til dels overlappende indikasjon som antagelig bør få egen metodevurdering
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Nei

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Petter Andreas Ringen	Avdelingsleder Forsknings- og innovasjonsavdelingen, KPHA. Psykiater, PhD.	OUS Gaustad.

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

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_057

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

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

Nasjonale retningslinjer for diagnostisering og behandling av voksne med depresjon i primær- og spesialisthelsetjeneste

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: Karin.Irene.Gravbrot@helsedir.no

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 101-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_058 Diagnostikk av prostatakreft ved bruk av algoritme til bruk for beregning av risiko for at en pasient kan ha prostatakreft (forslag)

Kort om metoden fra forslaget:

- Forslagsstiller er leder for forskningsgruppen som har fulgt innføringen av Stockholm3-testen i Stavanger-regionen og er ansatt ved Stavanger universitetssjukehus.
- Stockholm3 testen er en algoritme som kombinerer data fra analyser av en blodprøve som består av PSA, 4 andre proteinmarkører, over 100 genetiske markører (single nukleotide polypeptide changes) samt noen få kliniske opplysninger. Resultatene av prøvene og opplysningene vektes i en algoritme som beregner en risikoscore for at pasienten kan ha prostatakreft.
- Stockholm3 foreslås innført til erstatning for prostata spesifikt antigen (PSA) til seleksjon av pasienter for utredning av mulig prostatakreft.
- Dagens praksis er at pasienter henvises fra primærhelsetjenesten til utredning for mulig prostatakreft i spesialisthelsetjenesten basert på fastlegens kliniske skjønn, klinisk undersøkelse og prostata spesifikt antigen (PSA).
- PSA er dårlig egnet til deteksjon av udiagnostisert prostatakreft pga. lav sensitivitet og lav spesifisitet. Fastlegens tolkning og oppfølging av PSA-svar varierer også betydelig. I sum leder dette til betydelig overdiagnostikk av lavrisiko prostatakreft, men også til forsinket diagnostikk av behandlingskrevende prostatakreft.
- Stockholm3 er mer sensitiv og spesifikk enn PSA og gir klare anbefalinger om hvordan svaret bør følges opp. Dette kan forenkle beslutningsprosessen for fastlege og pasient, redusere antallet pasienter som henvises til spesialisthelsetjenesten og samtidig bedre deteksjonen av behandlingskrevende kreft.
- PSA bør fortsatt benyttes til oppfølging av pasienter *etter* behandling av prostatakreft.
- Selve blodprøvetakingen vil i hovedsak forgå i primærhelsetjenesten, men innføringen av metoden er av betydning for spesialisthelsetjenesten siden den vil selektene pasienter som henvises på en bedre måte.
- CE-merking er forventet klar i oktober 2021.
- Pr 2021 blir bruken av metoden i Sør-Rogaland finansiert av Helse Stavanger.
Ved godkjenning av metoden på nasjonalt nivå forventes det at den får godkjenning for refusjon på linje med andre blodprøver.

Egnehetsvurdering fra Folkehelseinstituttet (vedlagt):

- Første trinn av testen er PSA-test. Hvis PSA er over en gitt verdi, gjennomføres resten av testen.
- Stockholm3 testen er kun validert for menn mellom 50-70 år.
- Det er rundt 5000 nye tilfeller prostatakreft i Norge hvert år, og insidensen øker med økende alder; median alder for diagnose er 70 år.
- Helseøkonomi: Stockholm3 testen koster 2300 kr per prøve, mot ca. 100 kr for en enkel PSA-test. Ifølge forslagsstiller regnes gjennomsnittsprisen å være ca. 1150 kr, da ikke alle som testes gjennomfører full Stockholm3 test.

NYE METODER

- Ved eventuell etablering av lokalt laboratorium i Norge vil laboratoriet få en «svart boks» med en algoritme som beregner risikoscore. For dette betales en royalty til ProCant (eies av A3P Biomedical) for hver gjennomførte test.
- Eventuell endring i diagnostisering av prostatakraft på nasjonalt nivå vil kunne medføre budsjettmessige konsekvenser som følge av:
 - økning i kostnader forbundet med utvidet screening med Stockholm3 testen.
 - å kunne korrekt identifisere menn med høyrisiko for alvorlig prostatakraft og tilby riktig oppfølging og behandling vil kunne medføre helsegevinst målt med flere kvalitetsjusterte leveår (QALY) på individ- og populasjonsnivå.
 - reduserte kostnader/besparelser forbundet med unngåtte biopsier og eventuelle komplikasjoner.
 - reduserte kostnader/besparelser forbundet med å unngå overbehandling/spare belastning for pasienten
- Det foreligger en helseøkonomisk analyse fra Sverige (Karlsson; 2021) der Stockholm3 testen brukt som tillegg screening for PSA verdier $\geq 1, 1,5$ and 2 ng/ml sammenlignes med ingen screening og screening med PSA-test alene. Strategi med Stockholm3 testen resulterer i reduserte antall biopsier, høyere kostnader, og flere kvalitetsjusterte leveår (QALYs). Den inkrementelle kostnaden per QALY (ICER) for cut-off tersklene $1, 1,5$ and 2 ng/ml er henholdsvis $170,000, 60,000$ and $6,000 \text{ EUR/QALY}$ sammenlignet med PSA-testen alene.
- Dokumentasjonsgrunnlag: Det er identifisert flere pågående kliniske studier forventet ferdigstilt mellom 2021 og 2030. I tillegg oppgir nettsidene til A3P Biomedical AB seks kliniske studier, samt artikkel om kostnadseffektivitet.
- FHI foreslår at det gjøres en hurtig metodevurdering av Stockholm3 testen, som baseres på dokumentasjonspakke fra produsent.

Innspill fra fagmiljø (hele innspillet vedlagt)

- Innspill fra avdeling for medisinsk biokjemi, Stavanger universitetssjukehus (SUS).
- Stockholm3-testen ble innført i Stavanger-regionen høsten 2017.
- Hvis Stockholm3 får nasjonal godkjenning, har avdeling for medisinsk biokjemi forberedt å kjøpe inn nødvendig utstyr og etablere en egen lab-enhet for analyse av prøven i Stavanger. Lab-enheten vil i så fall dimensjoneres slik at den er i stand til å kunne analysere prøver også fra andre regioner.
- Hvis prøven skal tas i bruk ved Stavanger universitetssjukehus, anbefaler vi å ikke analysere Stockholm3 om PSA er over 20 ng/ml . Alle med så høy PSA vil få et positivt Stockholm3-svar med anbefaling om utredning med pakkeforløp for prostatakraft uansett.
- Det presiseres at Stockholm3 kun er tenkt benyttet ved diagnostikk av prostatakraft. PSA er fortsatt den beste testen for kontroll og oppfølging av menn som er behandlet for prostatakraft.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

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

Helse Vest RHF:

Faglig innspill, innspill 1:

NYE METODER

- Det er klinisk behov for metoden, det er en bedre måte å selekttere og prioritere menn for utredning. I Sør-Rogaland utredes det nå færre menn, men diagnostiseres flere med behandlingskrevende PCa. Færre biopsier gir færre sepsistilfeller. Selv om Stockholm3 er dyrere, reduseres de totale kostnadene fordi færre trenger utredning. Metoden bør prioriteres for metodevurdering. Prostatakraft er den hyppigst diagnostiserte kreftformen i Norge.
- Kunnskapsgrunnlag: Viser til årsrapport fra kvalitetsregister for prostatakraft som viser at Helse Stavanger skiller seg markant fra resten av landet (se innspillet og lenke til rapport).
- Behandlingsalternativ: Kjenner ikke til andre tester tilgjengelige (eller under utvikling) som både øker sensitiviteten og spesifisiteten for PCa. Heller ikke kjennskap til andre tester som baserer seg på en blodprøve og som kan tas i allmennpraksis og derved redusere antallet som henvises til utredning.
- Andre forhold: PSA testen gir et svar i form av et tall. Vi erfarer at fastlegenes fortolkning av PSA svar er ulike, og henvisningspraksis varierer betydelig. Stockholm3 gir i tillegg til en risikoberegning i prosent også en klar anbefaling om hva som bør skje videre. Derved kan pasienten og legen lettere enes om veien videre.

Innspill fra lederperspektiv (innspill 2):

- Helse Stavanger har funnet denne testen så verdifull at sykehuset har valgt å betale for bruken av testen fra eget budsjett etter at perioden hvor prosjektet dekket kostnadene løp ut (dvs. fra 1.7.2019).
- Helse Stavanger sin ledelse ønsker at testen godkjennes slik at sykehuset kan fortsette å benytte testen, men også for at andre helseforetak skal kunne få nytte av å ta den i bruk.
- Helse Stavanger sin ledelse har besluttet å bygge en egen laboratorie-enhet for analyse av Stockholm3testen, men vil ikke gå i gang med dette før det er kjent om det testen blir godkjent.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Faglig innspill: Stockholm 3 testen hever kvaliteten av prostatakreftscreening. Problemet er at vi ikke har tatt stilling til om vi ønsker PSA testing/screening av friske menn. På en måte er innføring av Stockholm 3 testen en innføring av screening gjennom «bakdøren». Dette krever en bred diskusjon.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Kan påvirke Nasjonalt handlingsprogram for prostatakraft. Helsedirektoratet ser behov for en forenklet metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Selve testen er ment å erstatte PSA og lab-tester finansieres på vanlig måte via RHF-ene og refusjonsordning fra Helfo og finansieringsansvaret bør ligge i spesialisthelsetjenesten.

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	Svein Reidar Kjosavik
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Stavanger universitetssjukehus
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	svein.kjosavik@sus.no
Dato for innsending av forslag	17.mars 2021

Opplysninger om metoden som foreslås

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

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

Stockholm3 test til diagnostikk av prostatakraft

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Stockholm3 testen er en blodprøve som består av PSA, 4 andre proteinmarkører, over 100 genetiske markører (single nukleotide polypeptide changes) samt noen få kliniske opplysninger. Resultatene av disse prøvene og opplysningene vektles i en algoritme som beregner risikoen for at pasienten kan ha prostatakraft. Resultatet ender i ett av følgende svar;

A) Negativ test, risikoscore $\leq 3\%$. Lav risiko for prostatakraft. Ny test anbefalt om 6-10 år,

B) Negativ test, risikoscore 4-10%. Ingen økt risiko for kreft. Ny test anbefalt om 2-4 år,

C) Positiv test. risiko score $>10\%$. Biopsi anbefalt om prostata volumet er mindre enn ett angitt volum i kubikkcentimeter for hvert enkelt tilfelle. Er prostata større enn angitt volum anbefales ny test om 2år.

D) Positiv test. Høy risiko for prostatakraft. Utredning med pakkeforløp og biopsi anbefales.

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

Stockholm3 anbefales innført til erstatning for prostata spesifikt antigen (PSA) til seleksjon av pasienter for utredning av mulig prostatakreft fordi det er en test med bedre sensitivitet og spesifisitet enn PSA.

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.*

Metodevurderingen må ha fokus på effekt, sikkerhet, kostnader, organisatoriske aspekter og etikk. PICO:

P: Prostata kreft / Menn i risiko for sykdommen (hovedsakelig aldersgruppen 50-75år)

I: Stockholm3 test, en blodprøve for analyse av risiko for sykdommen

C: Dagens utrednings rutine basert på Prostata spesifikt antigen (PSA)

O: Sensitivitet (bedret deteksjon av pasienter med behandlings-krevende prostatakreft)
 Spesifisitet (reduert utredning av pasienter uten behandlingskrevende kreft)
 Helseøkonomi (kost nytte verdi i forhold til dagens 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.

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

Dagens praksis er at pasienter henvises fra primærhelsetjenesten til utredning for mulig prostatakreft i spesialisthelsetjenesten - basert på fastlegens kliniske skjønn, klinisk undersøkelse (ofte mangelfull) og prostata spesifikt antigen (PSA). Til deteksjon av udiagnostisert prostatakreft er PSA dårlig egnet pga. lav sensitivitet og lav spesifisitet. I tillegg er PSA svaret kun et tall, og fastlegene sin tolkning og oppfølging av PSA svar varierer betydelig. I sum leder dette til betydelig overdiagnostikk av lavrisiko prostatakreft, men også til forsinket diagnostikk av behandlingskrevende prostatakreft. For pasientene betyr dette at mange gjennomgår unødvendig utredning mens andre ikke blir diagnostisert før sykdommen er kommet for langt til at kurativ behandling er mulig. For spesialisthelsetjenesten medfører dette betydelige uønskede kostnader og kapasitetsutfordringer blant annet for MR av prostata, urologisk utredning, patologisk analyse av biopsier og behandling av sepsis etter biopsi. For fastlegene medfører dette usikkerhet og utfordringer knyttet til ivaretagelsen av den enkelte pasient. Det er følgelig behov for bedre diagnostiske metoder. Stockholm3 er mer sensitiv og spesifikk enn PSA og gir klare anbefalinger om hvordan svaret bør følges opp. Dette kan forenkle beslutningsprosessen for fastlege og pasient, redusere antallet pasienter som henvises til spesialisthelsetjenesten og samtidig bedre deteksjonen av behandlingskrevende kreft. PSA bør fortsatt benyttes til oppfølging av pasienter etter behandling av prostatakreft.

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:

Selve blodprøvetakingen vil i hovedsak forgå i primærhelsetjenesten, men innføringen av metoden er i høyeste grad av betydning for spesialisthelsetjenesten siden den vil selektere pasienter som henvises på en bedre måte.

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

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

*Angi klassifisering og bruksområde:

OBS: CE merking er forventet klar i oktober 2021

Klassifisering: Liste A

Bruksområde:

Stockholm3 testen er en algoritme som kombinerer data fra analyser av en blodprøve (5 proteinmarkører og 101 genetiske markører(SNPs)) samt noen kliniske data (alder, tidligere biopsi, og bruk av 5-alfa reduktase inhibitorer) til en risiko score for klinisk signifikant prostatakreft (definert som ISUP≥2).

Testen er validert for menn i alderen 50-70 år og gjennomføres i to trinn.

Først måles PSA. Hvis den er <1.5 gis risiko score < 3% med anbefaling om 6-10år og selve Stockholm3 testen gjennomføres ikke. (erfaringsmessig i ca. 50% av testene)

Ved PSA ≥ 1,5 gjennomføres full blodanalyse og Stockholm3 beregning.

- 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:

Pr 2021 blir bruken av metoden i Sør-Rogaland finansiert av Helse Stavanger.
Ved godkjenning av metoden på nasjonalt nivå forventes det at den får godkjenning for refusjon på linje med andre blodprøver.

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

Angi eventuelt hvilke og kommenter eventuelt behov for endringer:

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

Allmennmedisin, urologi, radiologi, patologi, onkologi, klinisk kjemi,
Alle menn med spørsmål om utredning for mulig prostatakreft.

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

Prostatakreft har ifølge Kreftregisteret en prevalens på om lag 50.000 med en
insidens på ca. 5000/år og en mortalitet på ca. 1000/år

Forventet effekt

Bedre diagnostisering av menn med behandlingskrevende prostatakraft (økt spesifisitet)
Redusert behov for utredning av menn for mulig prostatakraft (bedre spesifisitet) og
Bedre helseøkonomi siden færre trenger utredning.

Sikkerhet og bivirkninger

En overgang fra PSA til Stockholm3 reduserer risikoen for pasientene, spesielt pga. redusert antall biopsier og komplikasjoner forbundet med unødvendig utredning.

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Alle menn som vurderes utredet for mulig prostatakraft.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Bedre seleksjon av menn vil reduserer kostnadene relatert til overdiagnostikk, og ressursene i helsetjenesten vil bli brukt mer målrettet til de som har behov for det, dvs. menn med behandlingskrevende kreft.

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

1. Gronberg H, Adolfsson J, Aly M, Nordstrom T, Wiklund P, Brandberg Y, et al. Prostate cancer screening in men aged 50-69 years (STHLM3): a prospective population-based diagnostic study. *Lancet Oncol.* 2015;16(16):1667-76.
2. Nordstrom T, Picker W, Aly M, Jaderling F, Adolfsson J, Strom P, et al. Detection of Prostate Cancer Using a Multistep Approach with Prostate-specific Antigen, the Stockholm 3 Test, and Targeted Biopsies: The STHLM3 MRI Project. *Eur Urol Focus.* 2017;3(6):526-8.
3. Strom P, Nordstrom T, Aly M, Egevad L, Gronberg H, Eklund M. The Stockholm-3 Model for Prostate Cancer Detection: Algorithm Update, Biomarker Contribution, and Reflex Test Potential. *Eur Urol.* 2018;74(2):204-10.
4. Eklund M, Nordstrom T, Aly M, Adolfsson J, Wiklund P, Brandberg Y, et al. The Stockholm-3 (STHLM3) Model can Improve Prostate Cancer Diagnostics in Men Aged 50-69 yr Compared with Current Prostate Cancer Testing. *Eur Urol Focus.* 2018;4(5):707-10.
5. Gronberg H, Eklund M, Picker W, Aly M, Jaderling F, Adolfsson J, et al. Prostate Cancer Diagnostics Using a Combination of the Stockholm3 Blood Test and Multiparametric Magnetic Resonance Imaging. *Eur Urol.* 2018;74(6):722-8.
6. Bergman M, et al. Structured care for men who want to get tested for prostate cancer - Findings from Capio S:t Görans Prostate Cancer Center. *Läkartidningen*;115: FCDT, October 2018
7. Moller A, Olsson H, Gronberg H, Eklund M, Aly M, Nordstrom T. The Stockholm3 blood-test predicts clinically-significant cancer on biopsy: independent validation in a multi-center community cohort. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2019;22(1):137-42.
8. Viste E, Vinje CA, Lid TG, Skeie S, Evjen-Olsen O, Nordstrom T, et al. Effects of replacing PSA with Stockholm3 for diagnosis of clinically significant prostate cancer in a healthcare system - the Stavanger experience. *Scand J Prim Health Care.* 2020;38(3):315-22.
9. Nordstrom T, Engel JC, Bergman M, Egevad L, Aly M, Eklund M, et al. Identifying Prostate Cancer Among Men with Lower Urinary Tract Symptoms. *Eur Urol Open Sci.* 2021;24:11-6.
10. Karlsson AA, Hao S, Jauhainen A, Elfstrom KM, Egevad L, Nordstrom T, et al. The cost-effectiveness of prostate cancer screening using the Stockholm3 test. *PLoS One.* 2021;16(2):e0246674.

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

A3P Biomedical AB (Sverige)

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

Stockholm3-testet er forventet CE-merket i løpet av tredje kvartal 2021

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

Vår etiske betraktning:

I følge Beauchamp og Childress (2013, Principles of Biomedical Ethics) er det fire globale etiske hovedprinsipp i medisin; A) Beneficence (å ville gjøre godt), B) Non-maleficence (unngå å skade), C) Justics (rettferdighet) og D) Respect for autonomy (pasient-autonomi).

Stockholm3 gir bedre diagnostikk av de som faktisk har behandlingskrevende prostatakraft enn PSA (jfr. punkt A). Stockholm3 reduserer behovet for å biopsere menn som ikke har behandlingskrevende prostatakraft. Det gir færre komplikasjoner (sepsis) (jfr. punkt B), Stockholm3 reduserer kostnader slik at de ressurser helsevesenet har tilgjengelig kan brukes mer målrettet der det trengs (jfr. punkt C, mer rettferdig bruk av fellesskapets ressurser), og Stockholm3 gir mer forståelige svar som øker pasienten sin mulighet til å være med å ta kvalifisert beslutninger om hva som bør skje med ham (jfr. punkt D).

Stockholm3 testen fremstår bedre enn PSA relatert til alle de fire medisinsketiske hovedprinsipp. For oss som har tatt testen i bruk oppleves det uetisk å gå tilbake til PSA. Vi mener derfor at prøven bør godkjennes for bruk på nasjonalt nivå.

17. Interesser og eventuelle interessekonflikter

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

Forslagsstiller har ledet forskningsgruppen som har fulgt innføringen av Stockholm3 testen i Stavanger regionen med forskning. Han har ingen økonomiske eller personlige interessekonflikter knyttet til forslaget.

Egnethetsvurdering

1. Status og oppsummering

ID2021_058 Diagnostikk av prostatakreft ved bruk av algoritme

1.1 Oppsummering

Forslag fra Stavanger Universitetssjukehus om innføring av Stockholm3 test til diagnostisering av prostatakreft. Prinsippet går ut på å analysere en blodprøve for diverse ulike biomarkører og genetiske markører, og sett sammen med klinisk informasjon, skal en algoritme estimere risiko for å utvikle prostatakreft. En av biomarkørene som måles i Stockholm3 testen er PSA, som allerede inngår som del av dagens undersøkelser ved utredning for prostatakreft. Stockholm3 testen skal ha bedre sensitivitet og spesifisitet enn PSA-test alene. Hensikten er å forhindre at personer med lav risiko for prostatakreft henvises til unødvendig utredning (overdiagnostisering), samtidig som man sikrer at personer med høy risiko får tidlig henvisning til utredning. Selv om prøven tas og rekvireres i primærhelsetjenesten, vil resultatet av den ha størst betydning for spesialisthelsetjenesten.

Populasjon: Menn

Komparator: standard utredningsrutine med test for PSA, eventuelt andre relevante biomarkørtester

Intervensjon: Stockholm3 test

Utfall: sensitivitet, spesifisitet, helseøkonomi.

Forslag til fagekspert: allmennleger, urologer, og onkologer

1.2 Metodetype

Medisinsk utstyr, diagnostikk og tester

1.3 Fagområde

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

Underområde:
Kreft i nyrer, urinveier og mannlige kjønnsorganer

1.4 Tagger/søkeord

☐ Tilhørende diagnostikk
☐ Genterapi
☐ Medisinsk stråling
☐ Vaksine

1.5 Status for godkjenning

☐ Markedsføringstillatelse
☐ FDA godkjenning
☐ CE-merking

Kommentar:

Ifølge forslagsstiller er CE-merking forventet innen tredje kvartal 2021

1.6 Finansieringsansvar

☒ Spesialisthelsetjenesten
☐ Folketrygd
☐ Kommune
☐ Annet:

1.7 Status for bruk

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

Stockholm3 testen har vært i bruk i Rogaland i forbindelse med en klinisk studie. Testen tilbys ved ulike private klinikker i Sverige.

1.8 Bestillingsanbefaling

1: ☐ Fullstendig metodevurdering

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

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

3: ☐ Forenklet metodevurdering

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

Kommentar: FHI foreslår at det gjøres en hurtig metodevurdering av Stockholm3 testen, som baseres på dokumentasjonspakke fra produsent.

2. Punktoppsummering

ID2021_058 Diagnostikk av prostatakreft ved bruk av algoritme

2.1 Om metoden

- Det foreslås å innføre Stockholm3 test til diagnostisering av prostatakreft, fremfor kun PSA-test alene som inngår i dagens utredning og diagnostikk.
- Prinsippet for Stockholm3 testen er at en algoritme skal estimere risikoen for å utvikle prostatakreft, basert på flere variabler (inkludert PSA):
 - Klinisk informasjon; f.eks. alder, og familiehistorie
 - Biokjemiske markører (5 ulike: total PSA, fritt PSA, HK2, MSMB, og MIC1)
 - Genetiske markører (over 100 ulike)
- Testen gir en score som estimerer pasientens risiko for prostatakreft, og gir en anbefaling om videre forløp; f.eks. ny test om noen år, eller biopsi og pakkeforløp
- Stockholm3 testen er kun validert i menn mellom 50-70 år
- Testen skal ha bedre sensitivitet og spesifisitet enn PSA-test alene
- Det er rundt 5000 nye tilfeller prostatakreft i Norge hvert år, og insidensen øker med økende alder; median alder for diagnose er 70 år

2.2 Om dokumentasjonsgrunnlaget

Retningslinjer

- Stockholm3 testen er nevnt i nasjonal faglig retningslinje (handlingsprogram) for prostatakreft, fra Helsedirektoratet
- Testen nevnes også i retningslinjer fra Sverige, og fra European Association of Urology (begge fra 2021)

Systematiske oversikter og liknende

- Stockholm3 testen inngår i en svensk rapport fra 2018 som redegjør for det vitenskapelige grunnlaget for ulike metoders nøyaktighet med hensyn på diagnostisering av prostatakreft
- Det ble startet en mini metodevurdering ved Stavanger Universitetssykehus i 2018, men denne prosessen er stoppet opp

Kliniske studier

- Nettsidene til A3P Biomedical AB oppgir 6 kliniske studier, samt en artikkel om kostnadseffektivitet, hvor Stockholm3 testen er undersøkt
- Det er identifisert flere pågående kliniske studier som etter planen skal ferdigstilles mellom 2021 og 2030

2.4 Om helseøkonomi

- Stockholm3 testen koster 2300 kr per prøve, mot ca. 100 kr for en enkel PSA-test
- Ifølge forslagsstiller (i e-post) regnes gjennomsnittsprisen å være ca. 1150 kr, da ikke alle som testes gjennomfører full Stockholm3 test (for mange holder det med første trinn som er PSA-test)
- Ved eventuell etablering av lokalt laboratorium i Norge vil laboratoriet få en «svart boks» å mate inn dataene i. Algoritmen i denne vil så beregne Stockholm3 risiko score for hver enkelt undersøkt individ. For dette betales en royalty til ProCant (eies av A3P Biomedical) for hver gjennomført test.

Eventuell endring i diagnostisering av prostatakreft på nasjonalt nivå vil kunne medføre budsjettmessige konsekvenser som følge av:

- økning i kostnader forbundet med utvidet screening med Stockholm3 testen
- å kunne korrekt identifisere menn med høyrisiko for alvorlig prostatakreft og tilby riktig oppfølging og behandling vil kunne medføre helsegevinst målt med flere kvalitetsjusterte leveår (QALY) på individ- og populasjonsnivå
- reduserte kostnader/besparelser forbundet med unngåtte biopsier og eventuelle komplikasjoner som følge av biopsier

- reduserte kostnader/besparelser forbundet med å kunne korrekt identifisere menn med lav risiko for alvorlig prostatakreft og unngå overbehandling/spare for belastning for pasienten

Det foreligger en helseøkonomisk analyse fra Sverige (Karlsson; 2021) der Stockholm3 testen brukt som tillegg screening for PSA verdier ≥ 1 , 1,5 and 2 ng/ml sammenlignes med ingen screening og screening med PSA-test alene. Strategi med Stockholm3 testen resulterer i reduserte antall biopsier, høyere kostnader, og flere kvalitetsjusterte leveår (QALYs). Den inkrementelle kostnaden per QALY (ICER) for cut-off tersklene 1, 1,5 and 2 ng/ml er henholdsvis 170,000, 60,000 and 6,000 EUR/QALY sammenlignet med PSA-testen alene.

2.4 Om bestillingsanbefaling

- FHI foreslår at det gjøres en hurtig metodevurdering av Stockholm3 testen, som baseres på dokumentasjonspakke fra produsent

3. Beskrivelse av metoden

ID2021_058 Diagnostikk av prostatakreft ved bruk av algoritme

Generisk navn	Test med algoritme for diagnose av prostatakreft
Produktnavn	Stockholm3 test
Produsenter	A3P Biomedical AB, Sverige

3.1 Beskrivelse av metoden

Status og prinsipp for metode

Forslaget fra Stavanger Universitetssjukehus foreslår innføring av Stockholm3 test til diagnostisering av prostatakreft. Poenget med Stockholm3 testen er å identifisere personer med økt risiko for prostatakreft, samtidig som man forhindrer unødvendig utredning med biopsi og MR (overdiagnostisering) av personer med lav/normal risiko for prostatakreft.

Prinsippet for metoden er at en algoritme beregner risiko for prostatakreft gjennom vurdering av klinisk informasjon (bl.a. pasientens alder og familiehistorie), og blodprøveanalyse av fem ulike proteinmarkører (inkludert prostata-spesifikt antigen; PSA), samt over 100 ulike genetiske markører [1]. I første trinn analyseres PSA i plasma som vanlig, og nivået bestemmer videre utredningsforløp [2]. Ved PSA-nivå over en gitt grense, gjennomføres resten av Stockholm3 testen, og en algoritme gjør en risikovurdering basert på de ulike faktorene som analyseres, og gir en risikoscore som anbefaler videre forløp for pasienten [3], f.eks.:

- **PSA <1 ng/ml***
 - Risikoscore $\leq 3\%$: lav til normal risiko for prostatakreft
 - Anbefalt ny test om 6-10 år
- **PSA ≥ 10 ng/ml***
 - Risikoscore $> 30\%$: høy risiko for prostatakreft
 - Anbefalt biopsi og pakkeforløp
- **PSA ≥ 1 ng/ml* og < 10 ng/ml***
 - Fortsetter med neste trinn i Stockholm3 testen
 - Ved risikoscore 4-10%: ingen økt risiko for prostatakreft. Ny test om 2-4 år
 - Ved risikoscore 11-30%: risiko for prostatakreft. Videre urologisk undersøkelse anbefales:
 - Dersom prostatavolumet er mindre enn angitt: anbefalt biopsi
 - Dersom prostatavolumet er større enn angitt: anbefalt ny test om 2 år

* Øvre og nedre grenseverdier for PSA-nivå kan endres basert på f.eks. klinisk erfaring.

Stockholm3 testen er validert i menn mellom 50-70 år, og det er ikke vitenskapelig evidens for at testen kan identifisere prostatakreft hos menn over 75 år [1]. I en studie gjort ved Stavanger Universitetssjukehus var det imidlertid ingen aldersbegrensning, og det finnes dermed noe data om hvorvidt Stockholm3 testen har effekt hos menn over 75 år [4].

Ifølge forslagsstiller (gjennom samtale og e-postutveksling) har prøvene i Stavanger frem til nå blitt sendt til analyse i Sverige. Stavanger Universitetssykehus planlegger imidlertid å starte opp med analyse på eget laboratorium dersom metoden innføres. Dette vil kreve noe innkjøp av materialer og teknisk utstyr. Videre virker det som om laboratoriet da får tilgang til teknisk utstyr/programvare med Stockholm3-algoritmen via selskapet ProCant, som blant annet lisensierer ut algoritmen til Stockholm3 analysen.

Potensiell nytte	Ifølge forslagsstiller skal Stockholm3 testen ha bedre sensitivitet og spesifisitet enn PSA-test alene. Stockholm3 testen skal kunne øke (ca 100%) deteksjon av aggressiv prostatakraft, også ved lave og normale PSA-nivåer [1, 5]. I tillegg skal testen kunne redusere unødvendig utredning (ca 50%) av personer som ikke har økt risiko for prostatakraft [1, 5]. Testen skal også gi klare resultater som er lettere for helsepersonell å tolke og bruke som basis for anbefaling om videre oppfølging [5].
Sikkerhetsaspekter og risikoforhold	Det virker ikke å være vesentlige risikoforhold ved bruk av Stockholm3 testen.
Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag	Prostatakraft er kreft som oppstår i prostatakjertelen [6]. Vanligvis oppstår kreften i mindre områder i perifere deler av kjertelen, og kreft i tidlig stadium gir vanligvis ikke symptomer ved diagnosetidspunkt [6]. Årsaken til prostatakraft er ukjent, men virker å være relatert til aldringsprosessen [6]. Mens prostatakraft kan ha et aggressivt forløp hos noen menn, vil andre oppleve at kreften utvikles langsomt. I sistnevnte tilfelle vil man aktivt overvåke kreftens utvikling for å fange opp og starte kurativ behandling hos de av pasientene som opplever progresjon [7]. Prostatakraft er den vanligste krefttypen hos menn i Norge, med rundt 5000 nye tilfeller hvert år [8]. Insidensen øker med økende alder, og median alder for diagnose er 70 år [8, 9]. Prostatakraft er den nest vanligste kreftrelaterte dødsårsaken blant menn i Norge, og i 2019 døde 926 norske menn som følge av prostatakraft [8].
Dagens behandling	Dagens diagnostisering av prostatakraft er et tverrfaglig samarbeid, som blant annet involverer måling av PSA-nivå i blod [6, 7]. PSA er en organspesifikk biomarkør, men er ikke kreftspesifikk, og kan være forhøyet ved ulike godartede tilstander, som f.eks. ved benign prostatahyperplasi [7]. Det er imidlertid også vist at PSA-nivået hos enkelte kan være lavt eller normalt selv ved kreftsykdom [10]. Ca 60% av krefttilfellene diagnostiseres ved PSA-nivå <10 ng/ml, og ca. 10% ved PSA-nivå <3 ng/ml [9]. Ifølge diagnoseveileder for prostatakraft oppstår mistanke om kreft primært når forhøyet PSA påvises ved generell helseundersøkelse [11]. Tolking av analyseresultatene må imidlertid ses i sammenheng med pasientens alder, da PSA-nivået normalt øker ved økende alder [12, 13]: - 40-49 år: 0-2,5 ng/ml - 50-59 år: 0-3,5 ng/ml - 60-69 år: 0-4,5 ng/ml - 70-79 år: 0-6,5 ng/ml Ved mistanke om prostatakraft gjennomføres flere undersøkelser, deriblant digital rektal eksplorasjon, og dersom dette gir ytterligere begrunnet mistanke om kreft, henvises pasienten videre til Pakkeforløp for prostatakraft [11].
Kommentar fra SLV ved Companion Diagnostics	<i>Ikke relevant</i>

3.2 Referanser

1. STHLM3 personell. *Stockholm3-testet*. [Nettside] 2021 [cited 12.04.2021; Available from: <https://sthlm3.se/sthlm3-testet/>].
2. Karlsson, A.A., et al., *The cost-effectiveness of prostate cancer screening using the Stockholm3 test*. PLoS One, 2021. **16**(2): p. e0246674.
3. Viste, E., et al., *Effects of replacing PSA with Stockholm3 for diagnosis of clinically significant prostate cancer in a healthcare system - the Stavanger experience*. Scand J Prim Health Care, 2020. **38**(3): p. 315-322.
4. Nilsen, L. *Fastleger i Rogaland erstattet PSA-prøven med en ny kreftmarkør* [Nettside] 2020 24.08.2020 [cited 12.04.2021; Available from: <https://www.legeforeningen.no/om-oss/Styrende-dokumenter/fond-og-legater/allmennmedisinsk-forskningsfond/forskningsnytt/fastleger-i-rogaland-erstattet-psa-proven-med-en-ny-kreftmarkor/>].
5. A3P Biomedical AB. *Stockholm3 test*. [Nettside] 2021 [cited 13.04.2021; Available from: <https://www.a3pbiomedical.com/en/stockholm3/>].

6. Tveter, K. and R. Wahlqvist. *Prostatakreft* [Nettside] 2020 12.11.2020 [cited 12.04.2021; Available from: <https://sml.snl.no/prostatakreft>.
7. Helsedirektoratet, *Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av prostatakreft*. 2020, Helsedirektoratet: Norge.
8. Kreftregisteret, *Cancer in Norway 2019 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway*. 2020, Kreftregisteret: Norge.
9. Nasjonalt kvalitetsregister for prostatakreft, *Årsrapport 2019 - Resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for prostatakreft*. 2020, Kreftregisteret: Oslo, Norge.
10. Kantoff, P.W., M.-E. Taplin, and J.A. Smith. *Clinical presentation and diagnosis of prostate cancer*. [Nettside] 2020 19.05.2020 [cited 14.04.2021; Available from: https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-and-diagnosis-of-prostate-cancer?search=prostate%20cancer&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2#H74636032.
11. Helsedirektoratet. *Pakkeforløp for kreft - Diagnoseveiledere Prostatakreft*. [Nettside] 2014 29.08.2018 [cited 14.04.2021; Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/pakkeforlop/pakkeforlop-for-kreft-diagnoseveiledere/diagnoseveiledere#prostatakreft>.
12. Wallace, T.J. and M.S. Anscher. *Prostate cancer*. [Nettside] 2018 28.09.2018 [cited 12.04.2021; Available from: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/254?q=Prostate%20cancer&c=suggested>.
13. Freedland, S. *Measurement of prostate-specific antigen*. [Nettside] 2020 04.04.2020 [cited 14.04.2021; Available from: https://www.uptodate.com/contents/measurement-of-prostate-specific-antigen?search=measurement%20of%20prostate%20specific%20antigen&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.
14. A3P Biomedical AB. *Publications*. [Nettside] 2021 [cited 15.04.2021; Available from: <https://www.a3pbiomedical.com/en/publications/>.
15. Sykehuset Østfold, *Måttet prostatabiopsi veiledet ved 3D ultralyd og MR fusjonsteknologi (MR-UL fusjonsbiopsi)*. 2015, Folkehelseinstituttet: Oslo, Norge.
16. Parker, C., et al., *Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol, 2020. **31**(9): p. 1119-1134.
17. National Institute for Health and Care Excellence, *Prostate cancer: diagnosis and management*. 2019, National Institute for Health and Care Excellence,; Storbritannia.
18. Mottet, N., et al., *Guidelines on Prostate Cancer*. European Association of Urology, , 2021.
19. Regionala Cancercentrum, *Prostatacancer - Nationellt vårdprogram*. 2021, Regionala Cancercentrum i Samverkan,; Sverige.
20. Statens beredning för medicinsk och social utvärdering, *Tilläggsmetoder till PSA-test för diagnostik av prostatacancer - Underlag till Socialstyrelsen*. 2018, Statens beredning för medicinsk och social utvärdering,; Sverige.
21. Van Booven, D.J., et al., *A Systematic Review of Artificial Intelligence in Prostate Cancer*. Res Rep Urol, 2021. **13**: p. 31-39.
22. Castaldo, R., et al., *Radiomic and Genomic Machine Learning Method Performance for Prostate Cancer Diagnosis: Systematic Literature Review*. J Med Internet Res, 2021. **23**(4): p. e22394.

4. Dokumentasjonsgrunnlag

ID2021_058 Diagnostikk av prostatakreft ved bruk av algoritme

4.1 Relevante og sentrale kliniske studier

A3P Biomedical AB har på sine nettsider en liste med 9 publikasjoner som omhandler Stockholm3 testen: blant annet seks kliniske studier og en kostnadseffektivitetsanalyse [14].

Vi har identifisert flere pågående kliniske studier som omhandler bruk av Stockholm3 test i forbindelse med diagnostikk av prostatakreft (se tabell under).

4.2 Pågående kliniske studier

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer	Tidsperspektiv resultater
Menn, 40-75 år, med lav risiko for prostatakreft, active surveillance, n=400	Stockholm3 test	Ingen (observasjonell studie)	Validere om testen kan brukes for personer i active surveillance, for å forutsi utvikling	NCT04627948	Recruiting Sverige Antatt ferdig: 2021
Menn, 40-75 år, n=2000 jevnt fordelt mellom ulike etnisiteter (white, african/black, hispanic, asian).	Stockholm3 test	Ingen (observasjonell studie)	Gleason grade group 2 prostate cancer,	NCT04583072	Recruiting USA Antatt ferdig: 2021
Menn, 50-69 år, n=3000	Stockholm3 test + mpMRI og MR-guidet biopsi	Ingen	Andel mistenkelige lesjoner detektert ved mpMRI, prostatakreft diagnose	NCT03431753	Enrolling by invitation Danmark Antatt ferdig: 2022
Menn >18 år, risiko for prostatakreft, n=12 000	Stockholm3 test	Ingen (observasjonell studie)	Rate prostatakreft med Gleason score ≥ 7 og Gleason score ≤ 6	NCT03381105	Recruiting Norge Antatt ferdig: 2030

mpMRI: multi-parametric magnetic resonance imaging, MR: magnetresonans

4.3 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	I 2018 ble det påbegynt en mini metodevurdering ved Helse Stavanger, vedrørende bruk av Stockholm3 testen. Ifølge forslagsstiller (per e-postutveksling og telefonsamtale) er denne prosessen stoppet opp. Vi har ikke identifisert noen nasjonale metodevurderinger som omhandler Stockholm3 test. Vi har imidlertid identifisert to metodevurderinger som omhandler metoder for biopsi i forbindelse med utredning for prostatakreft: 1) mini metodevurdering fra Sykehuset Østfold (2015) om målrettet prostatabiopsi veiledet med 3D ultralyd og MR fusjonsteknologi [15], og 2) pågående fullstendig metodevurdering ved FHI om transperineal biopsitaking (ID2020_092).
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	Retningslinjer: Stockholm3 testen er kort nevnt som en metode under utvikling i handlingsprogrammet for prostatakreft fra Helsedirektoratet [7]. Vi har i tillegg identifisert retningslinjer med generelle anbefalinger rundt utredning og diagnostisering av prostatakreft [16-19], og hvor Stockholm3 testen er nevnt i to av dem [18, 19]. Systematiske oversikter, metodevurderinger og rapporter: Vi har identifisert en svensk rapport fra 2018 som redegjør for det vitenskapelige grunnlaget for ulike metoders nøyaktighet med hensyn på diagnostisering av prostatakreft, og hvor Stockholm3 testen inngår [20]. Uavhengig av Stockholm3 testen har vi i tillegg identifisert to

	(systematiske) litteraturoversikter som undersøker ulike systemer for kunstig intelligens og algoritmer som hjelp til diagnostisering av prostatakraft [21, 22]. Pågående systematiske oversikter: Det er identifisert flere pågående systematisk oversikter som skal omhandle screening og diagnostikk av prostatakraft, men det virker ikke som om Stockholm3 testen inngår i disse.
Metodevarsel	Vi har ikke identifisert metodevarsel som omhandler Stockholm3 testen.
Publikasjoner ved revurdering	<i>Ikke relevant</i>

5. Versjonslogg

ID2021_058 Diagnostikk av prostatakreft ved bruk av algoritme

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
21.04.2021	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.

Kvamme, Anne Mathilde Henden

Fra: Jensen, Anne Ree
Sendt: onsdag 12. mai 2021 13:20
Til: Postboks, HVN, Regionalt kompetansemiljø for metodevurderingar
Emne: Stockholm 3 testen

Hei

Da har dere fått fra vårt fagmiljø innspill og her er noen betraktninger ut i fra ledelsesperspektiv.

- Helse Stavanger har funnet denne testen så verdifull at sykehuset har valgt å betale for bruken av testen fra eget budsjett etter at perioden hvor prosjektet dekket kostnadene løp ut (dvs. fra 1.7.2019).
- Helse Stavanger sin ledelse har et ønske om at testen godkjennes slik at sykehuset kan fortsette å benytte testen, men også for at andre helseforetak skal kunne få nytte av å ta den i bruk.
- Helse Stavanger sin ledelse har besluttet å bygge en egen laboratorie-enhet for analyse av Stockholm3 testen, men vil ikke gå i gang med dette før det er kjent om det testen blir godkjent.

Vennlig hilsen

Jensen Anne Ree

Klinikkjef

51518329/46918692 / +4746918692

Helse Stavanger HF

www.sus.no



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_058
Metodens tittel:	Diagnostikk av prostatakraft ved bruk av algoritme

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

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Navn	Gunn Sjurseike Dale
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Stavanger universitetssjukehus
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	90599084 / 519510

3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)
Stockholm3-testen ble innført her i Stavanger regionen høsten 2017. Avdeling for medisinsk biokjemi, Stavanger Universitets sykehus (SUS) har bidratt med innsamling av prøver fra fastlegen, prøvetaking av pasienter på sykehuset samt forsendelse av prøvene til Sverige. Hvis Stockholm3 får nasjonal godkjenning har avdeling for medisinsk biokjemi forberedt å kjøpe inn nødvendig utstyr og etablere en egen lab-enhet for analyse av prøven her i Stavanger. Vår lab-enhet vil i så fall dimensjoneres slik at vi er i stand til å kunne analysere prøver fra mer enn vår region. Analyseringen av Stockholm3 testen foregår i to trinn. Først analyseres PSA. Dersom den er < 1,5 ng/ml; gjøres det ikke ytterligere analyser, men sendes svar om risiko score ≤3% sammen med en anbefaling om ny test om 6-10 år. For de med PSA på 1,5 eller mer har det til nå blitt gjennomført full analyse av Stockholm3.

Hvis denne prøven skal tas i bruk ved SUS, anbefaler vi å ikke analysere Stockholm3 om PSA er over 20 ng/ml. Alle med så høy PSA vil få et positivt Stockholm3 svar med anbefaling om utredning med pakkeforløp for prostatakreft uansett. Dette er drøftet med prof. Henrik Grönberg på Karolinska Institutet, og han har sagt seg enig i denne prosedyren.

Vi ved avdeling for medisinsk biokjemi vil presisere at Stockholm3 kun er tenkt benyttet ved diagnostikk av prostatakreft. PSA er fortsatt den aller beste testen for kontroll og oppfølging av menn som er behandlet for prostatakreft.

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:
Som beskrevet ble den innført i bruk i vår region høsten 2017.
Hvor er eventuelt metoden i bruk:

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

Beskriv kortfattet: Menn som utredes for mulig prostatakreft.

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

Beskriv kortfattet:

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

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

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

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

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

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

10. Andre kommentarer

11. Interesser og eventuelle interessekonflikter

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

Beskriv kortfattet:

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_058 <i>Diagnostikk av prostatakraft ved bruk av algoritme</i>	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Jeg er overlege ved prostatasenteret ved HST. Vi innførte Stockholm3 i klinisk praksis i 2017. Etter det har vi i hovedsak basert vår seleksjon av pasienter for utredning av prostatakraft (PCa) på basis av Stockholm3
Er det klinisk behov for metoden?	Ja. Vi erfarer at det er en bedre metode for å selekttere og prioritere menn for utredning.
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Vi utreder nå færre menn i Sør-Rogaland enn tidligere fordi vi unngår å utrede et betydelig antall menn med forhøyet PSA. Vi diagnostiserer likevel flere med behandlingskrevende PCa, også hos menn med PSA < 3. Færre biopsier gir færre sepsis tilfeller enn før. Selv om Stockholm3 testen er mye dyrere enn PSA reduseres total kostnadene siden færre trenger utredning.
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Ja absolutt. Prostatakraft er den hyppigst diagnostiserte kreftformen i Norge og en stor utfordring både for menn og for helsetjenesten. Vi mener menn som bor utenfor Sør-Rogaland – og også helsetjenesten i andre deler av landet - bør få tilgang til det framskrittet vi opplever at Stockholm3 testen representerer så snart som mulig.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Hva som er tilstrekkelig får andre vurdere, men vår kliniske erfaring samsvarer med konklusjonene i de publikasjoner vi har lest. Vi oppfatter også at årsrapporten fra nasjonalt kvalitetsregister for prostatakraft bekrefter vår erfaring. https://www.kreftregisteret.no/Generelt/Rapporter/Arssrapport-fra-kvalitetsregistrene/Arssrapport-fra-prostatacancerregisteret-/arsrapport-for-prostatakraft-2019 Helse Stavanger skiller seg markant ut fra resten av Norge. Fig. 3.5 viser at ved diagnosetidspunktet hadde 46% av pasientene i Stavanger en PSA mellom 4-9. Av de resterende var det en like stor andel som hadde PSA ≤3 (27%) som de med PSA ≥ 10 (27%). Likevel viser fig 3.7 at andelen som diagnostiseres med ISUP1 er lavere i Stavanger enn i Bergen mens ISUP1+2 er på samme nivå.
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Så langt vi vet er der ingen andre tester tilgjengelige (eller under utvikling) som både øker sensitiviteten og spesifisiteten for PCa. Vi vet heller ikke om andre tester som baserer seg på en blodprøve og som kan tas i allmennpraksis og derved redusere antallet som henvises til utredning.
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	PSA testen gir et svar i form av et tall. Vi erfarer at fastlegenes fortolkning av PSA svar er ulike, og henvisningspraksis varierer betydelig. Stockholm3 gir i tillegg til en risikoberegning som angir sannsynlighet for behandlingstrengende PCa i prosent også en klar anbefaling om hva som bør skje videre. Derved kan pasienten og legen lettere enes om veien videre.

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Masood Hashemi	Overlege ved prostatasenter	Urologisk avdeling Stavanger Universitetssykehus

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

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>Stockholm3 test til diagnostikk av prostatakreft</i>	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Brukt det i studiesammenheng
Er det klinisk behov for metoden?	Stockholm 3 testen hever kvaliteten av prostatakreftscreening. Problemet er at vi ikke har tatt stilling til om vi ønsker PSA testing/ screening av friske menn. På en måte er innføring av Stockholm 3 testen en innføring av screening gjennom «bakdøren»
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Ingen
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Det krever en bred diskusjon
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)	PSA
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Sven Löffeler	Overlege, leder prostatakreftsenter Vestfold	Sykehuset i Vestfold

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

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_058

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 for prostatakraft

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.: 97969309

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:

Selve testen er ment å erstatte PSA og lab-tester finansieres på vanlig måte via RHF-ene og refusjonsordning fra Helfo og finansieringsansvaret bør ligge i spesialisthelsetjenesten

Saksnummer 102-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_059 ID2021_059 Korsettbehandling av pectus carinatum (forslag)

Kort om metoden fra forslaget:

- Forslagstiller er kliniker ved Haukeland universitetssykehus.
- Pectus carinatum behandles tradisjonelt med åpen kirurgi, noe som fortsatt er aktuelt hos et mindretall av pasientene med uttalte defekter. Behandling med korsett vil gi en gradvis og ikke-kirurgisk korleksjon.
- Det er flere ulike produkter tilgjengelig. Disse produseres spesifikt for behandling av pectus carinatum, og er individuelt tilpasset.
- Bakgrunnen for forslaget er at det oppleves å være en geografisk variasjon i tilbudet. Pasienter i Helse Sør-Øst tilbys denne behandlingen, mens pasienter i andre deler av landet står uten tilbud. Forslagstiller etterspør et landsdekkende tilbud og skriver at forslaget støttes av samtlige thoraxkirurgiske enheter i Norge.
- Total behandlingstid varierer, men vanligvis mellom 6-18 måneder.
- Aktuell for 50-150 pasienter årlig, antallet vil sannsynligvis være høyere ved oppstart på grunn av akkumulering av ubehandlede pasienter.
- Det er gjennomført en [mini-metodevurdering](#) (link til MMV) ved Haukeland universitetssykehus i 2016.
- Behov for oppdatering av Helsedirektoratets prioriteringsveileder i thoraxkirurgi.

Egnethetsvurdering fra Folkehelseinstituttet (hele vurderingen er vedlagt):

- Pectus carinatum, ofte kalt «fuglebryst», er en brystveggsdeformitet hvor fremre del av brystkassen stikker fram. Grad av frembukning varierer mye.
- Barn og ungdom med tilstanden kan oppleve redusert livskvalitet og økt psykologisk belastning, og kan ha ønske om å korrigere tilstanden.
- Forekomst av pectus carinatum ligger på 1 per 1500 i internasjonal litteratur.
- I Norge består dagens behandling av kirurgisk korleksjon, mens korsettbehandling kun tilbys pasienter i Helse Sør-Øst. Kirurgi er aktuelt hos et mindretall av pasientene som har uttalte defekter, slik at en stor andel av pasientene står uten et reelt behandlingstilbud.
- Dokumentasjonsgrunnlaget er sparsomt og inkluderer flere ikke-kontrollerte studier, men metoden er veletablert og virker å ha bred aksept både nasjonalt og internasjonalt.
- Hvis ønskelig kan FHI beskrive og eventuelt oppsummere foreliggende dokumentasjon på effekt og sikkerhet, samt gjøre en enkel kostnadsberegning. Det ville da være en forenklet metodevurdering løp A.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

NYE METODER

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF (hele innspillet vedlagt):

Faglig innspill: Dette er en godt dokumentert metode med gode resultater, og det er klinisk behov for metoden da denne vil bli et klart førstevalg. I dag er kirurgi det eneste alternativet tilgjengelig i spesialisthelsetjenesten (med unntak av Rikshospitalet) og det er dermed ulikt behandlingstilbud nasjonalt. Det kreves kun produktspesifikk opplæring. Metoden har svært tilfredsstillende resultater, generelt god compliance, med minimal risiko for pasienten.

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 nasjonale faglige retningslinjer påvirkes. Ser behov for en hurtig metodevurdering.

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	Rune Haaverstad/Ingelin Langenes Vatnaland
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Haukeland universitetssykehus
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	rune.haaverstad@helse-bergen.no / ingelin.vatnaland@helse-bergen.no
Dato for innsending av forslag	17.03.2021

Opplysninger om metoden som foreslås

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

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

Nasjonalt tilbud om korsettbehandling for pectus carinatum

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Behandling med korsett gir en gradvis og ikke-kirurgisk korreksjon av pectus carinatum. Korsettet justeres av lege og/eller ortopediingeniør ved jevnlig kontroll. Når tilfredsstillende resultat er oppnådd, gjennomføres en vedlikeholdsfasen hvor korsettet ikke justeres. Den totale behandlingens lengde varierer, men er vanligvis ca. 6-18 måneder. Behandlingsstrategi og varighet påvirkes av pasientens compliance og grad av fleksibilitet i brystveggen.

(Korsettet omtales oftest som *brace* i internasjonal sammenheng.)

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

I henhold til Helsedirektoratets prioriteringsveileder for thoraxkirurgi har pectus carinatum rett til nødvendig helsehjelp i spesialisthelsetjenesten innen 52 uker.

Korsettbehandling regnes som en trygg og effektiv behandling på verdensbasis, og har blitt benyttet i flere tiår. Metoden medfører svært liten risiko for pasienten, og effekten er veldokumentert.

Kirurgi medfører større risiko, og bør kun vurderes hos pasienter hvor korsettbehandling ikke er mulig.

Indikasjon for behandling er psykososial belastning og redusert livskvalitet som følge av thoraxveggdeformiteten. Pasienten må selv ha et ønske om kosmetisk korreksjon.

Pasienter med geografisk tilhørighet til Helse Sør-Øst tilbys korsettbehandling ved OUS, mens pasienter i resten av landet står uten et tilbud.

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.*

- Kan det gis et landsdekkende tilbud om korsettbehandling til ungdom med pectus carinatum?
- Hvilke thoraxkirurgiske avdelinger skal tilby behandlingen?
- Effekt og risiko ved korsettbehandling vurderes opp mot kirurgi.
- Innføring av korsettbehandling vil sannsynligvis føre til at flere pasienter ønsker behandling

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

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

Pectus carinatum behandles tradisjonelt med åpen kirurgi, noe som fortsatt er aktuelt hos et mindretall av pasientene med uttalte defekter. Korsettbehandling tilbys ved OUS.

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:

Erfaring fra andre institusjoner viser at metoden er nyttig og effektiv.

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

Legemiddel ☐

Medisinsk utstyr som er CE-merket* ☒

*Angi klassifisering og bruksområde:

Ytterligere opplysninger må innhentes fra ortopedisk firma som det inngås avtale med. Det er flere ulike produkter tilgjengelig. Disse produseres spesifikt for behandling av pectus carinatum, og er individuelt tilpasset.

- 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:

Det er sendt innspill til Helsedirektoratets DRG-gruppe.

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

Angi eventuelt hvilke og kommenter eventuelt behov for endringer:

Behov for oppdatering av Helsedirektoratets prioriteringsveileder i thoraxkirurgi

- | 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?))

Fagområder: Thoraxkirurgiske tilstander. Barnesykdommer. Psykiske lidelser.
Behandlingen krever tett oppfølging av lege og/eller ortopediingeniør. Pasientene kontrolleres hver måned i aktiv fase av behandlingen, sjeldnere under vedlikeholdsfasen.

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

Pasientene er unge. Indikasjon for behandling er psykososial belastning og redusert livskvalitet som følge av thoraxveggdeformiteten. Viser til prioriteringsveileder i thoraxkirurgi.

Forventet effekt

Det forventes stor effekt både fysisk, psykisk og psykososialt.

Sikkerhet og bivirkninger

Metoden regnes som sikker, med lite bivirkninger. Det rapporteres om enkelte tilfeller av trykksår, som i stor grad kan unngås ved tett oppfølging. Trykkmonitorering er en potensiell fordel.

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Omtrent 50-150 pasienter årlig.
Antallet vil sannsynligvis være høyere ved oppstart på grunn av akkumulering av ubehandlede pasienter.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Vil ikke gå ut over andre pasienter mht. personell-bruk, kun kostnadsfordeling.

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

Mini-metodevurdering utført ved Haukeland universitetssykehus i 2016. Ellers følgende referanser:

- [1] Frey, Ala Stanford, et al. "Nonoperative management of pectus carinatum." *Journal of pediatric surgery* 41.1 (2006): 40-45.
- [2] Colozza, Sara, and Andreana Bütter. "Bracing in pediatric patients with pectus carinatum is effective and improves quality of life." *Journal of pediatric surgery* 48.5 (2013): 1055-1059
- [3] Emil S. Current Options for the Treatment of Pectus Carinatum: When to Brace and When to Operate? *Eur J Pediatr Surg.* 2018 Aug;28(4):347-354. doi: 10.1055/s-0038-1667297. Epub 2018 Aug 15. PMID: 30112746.
- [4] Steinmann, C., Krille, S., Mueller, A., Weber, P., Reingruber, B., & Martin, A. (2011). Pectus excavatum and pectus carinatum patients suffer from lower quality of life and impaired body image: a control group comparison of psychological characteristics prior to surgical correction. *European journal of cardio-thoracic surgery*, 40(5), 1138-1145.
- [5] Sjoerd A. de Beer, Yael E. Blom, Manuel Lopez, Justin R. de Jong, Measured dynamic compression for pectus carinatum: A systematic review, *Seminars in Pediatric Surgery*, Volume 27, Issue 3, 2018, 175-182

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

Drevelin AS, Sophies Minde AS

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

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

Forslaget støttes av samtlige thoraxkirurgiske enheter i Norge.

18. Interesser og eventuelle interessekonflikter

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

Ingen interessekonflikter.

Egnethetsvurdering

1. Status og oppsummering

ID2021_059 Korsettbehandling ved pectus carinatum

1.1 Oppsummering

Pectus carinatum, ofte kalt «fuglebryst», er en brystvegsdeformitet hvor fremre del av brystkassen stikker fram. Grad av frembukning varierer mye. Barn og ungdom med tilstanden kan oppleve redusert livskvalitet og økt psykologisk belastning, og kan ha ønske om å korrigere tilstanden. Korsettbehandling er et behandlingsalternativ hos individer med fleksibel brystvegg. Korsettet tilpasses individuelt og medfører en gradvis korleksjon over tid. Behandlingen krever jevnlig kontroll i oppfølgingstiden, som varierer, men vanligvis er 6-18 måneder. Kirurgisk korleksjon er aktuelt i de mest uttalte tilfellene, og bør tilbys i de tilfellene hvor korsettbehandling ikke er aktuelt.

Forekomsten av pectus carinatum ligger på 1 per 1500 i internasjonal litteratur. Forslagsstiller anslår at behandlingen er aktuell for 50-150 pasienter årlig, og mulig noe høyere ved oppstart på grunn av akkumulering av ubehandlede pasienter.

Korsettbehandling har eksistert i flere tiår og er mye brukt internasjonalt. Basert på våre søk i forbindelse med denne egnethetsvurderingen ser kunnskapsgrunnlaget ut til å bestå av flere ikke-kontrollerte studier. Korsettbehandling fremstår som en akseptert behandling internasjonalt, og anbefales blant annet i oppslagsverk som UpToDate. I Norge påpeker forslagsstiller en geografisk variasjon i tilbud, hvor pasienter tilhørende i Helse Sør-Øst tilbys denne behandlingen, mens pasienter i andre deler av landet står uten tilbud. Forslagsstiller etterspør et landsdekkende tilbud, og opplyser om at forslaget støttes av samtlige av de thoraxkirurgiske enhetene i Norge. Forslagsstiller bemerker at Helsedirektoratets prioriteringsveileder vil måtte oppdateres.

Populasjon: Barn og ungdom med pectus carinatum

Komparator: Kirurgisk behandling, ingen behandling

Intervensjon: Korsettbehandling

Utfall: Grad av korleksjon, tilfredsstillende korleksjon, pasienttilfredshet

Forslag til fagekspert:

1.2 Metodetype

Medisinsk utstyr, diagnostikk og tester

1.3 Fagområde

Hovedområde:
1: Muskel-, skjelett- og bindevevssykdommer
2: Velg fagområde
3: Velg fagområde

Underområde:

Velg eventuelt underområde

1.4 Tagger/søkeord

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

1.5 Status for godkjenning

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

Kommentar:

1.6 Finansieringsansvar

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

1.7 Status for bruk

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

Kommentar:

1.8 Bestillingsanbefaling

1: ☐ Fullstendig metodevurdering

3: ☐ Forenklet metodevurdering

☐ Effekt ☐ Sikkerhet	☐ Helseøkonomi ☐ Organisasjon	☐ Etikk ☐ Jus	A: ☐ Effekt, sikkerhet og helseøkonomi B: ☐ Effekt og sikkerhet C: ☐ Helseøkonomi D: ☐ Kartleggingsoversikt
2: ☐ Hurtig metodevurdering <i>baseres på dokumentasjonspakke fra produsent</i>			
Kommentar: Metoden virker å være forbundet med få uønskede hendelser og er ikke for behandling av alvorlig sykdom, men det er en geografisk forskjell i tilbud til pasienter i ulike regionale helseforetak i Norge. Dokumentasjonsgrunnlaget er sparsomt og inkluderer flere ikke-kontrollerte studier, men metoden er veletablert og virker å ha bred aksept både nasjonalt og internasjonalt. Hvis ønskelig kan FHI beskrive og eventuelt oppsummere foreliggende dokumentasjon på effekt og sikkerhet, samt gjøre en enkel kostnadsberegning. Det ville da være en forenklet metodevurdering løp A.			

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. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Om MedNytt](#).

2. Punktoppsummering

ID2021_059 Korsettbehandling ved pectus carinatum

2.1 Om metoden

- Korsettbehandling er aktuelt hos unge personer med pectus carinatum som ønsker behandling.
- Korsettbehandling korrigerer brystveggsdefekten over tid, og er aktuelt hos individer med fleksibel brystvegg (helst tidlig i puberteten). Behandlingstiden varierer, men er vanligvis på 6-18 måneder.
- Korsettet må tilpasses individuelt. Det finnes flere produsenter av slike korsett.
- Alternativ behandling til korsettbehandling er kirurgisk korleksjon, men det er kun aktuelt i de mest uttalte tilfellene og bør kun benyttes i tilfeller hvor korsettbehandling ikke forventes å gi tilstrekkelig effekt.
- Metoden har vært i bruk i flere tiår internasjonalt. I Norge har pasienter tilhørende Helse Sør-Øst tilbud om en slik behandling, mens pasienter i resten av landet står uten tilbud.

2.2 Om dokumentasjonsgrunnlaget

- I vårt søk i forbindelse med metodevarselet har vi identifisert systematiske oversikter som oppsummerer effekt av behandlingen.
- Vi har identifisert flere enkeltstudier som evaluerer effekt av behandlingen. Studiene er i hovedsak ikke-kontrollerte.
- Vi har identifisert minst to pågående relevante studier, begge er uten kontrollgruppe.

2.3 Om bestillingsanbefaling

- Hvis ønskelig en forenklet metodevurdering med effekt, sikkerhet og helseøkonomi (se kommentar punkt 1.8).

3. Beskrivelse av metoden

ID2021_059 Korsettbehandling ved pectus carinatum

Generisk navn	
Produktnavn	
Produsenter	Det finnes flere ortopediske firmaer som produserer individuelt tilpassede korsetter.

3.1 Beskrivelse av metoden

Status og prinsipp for metode	Korsettbehandling brukes for å gradvis korrigere brystveggsdefekten. Korsettet må tilpasses individuelt. Det er ulike protokoller for hvordan det brukes. Behandlingen innebærer at korsettet brukes i mange timer daglig. Behandlingen består av en aktiv behandlingsfase og en vedlikeholdsfasen. I aktiv fase angir forslagsstiller at pasientene kontrolleres månedlig, mens i vedlikeholdsfasen kontrolleres de sjeldnere. Total behandlingstid varierer, men er vanligvis 6-18 måneder.
Potensiell nytte	Mange pasienter med pectus carinatum opplever redusert livskvalitet og økt psykososial belastning. Kosmetisk korleksjon er aktuelt hos de som ønsker behandling. Mange pasienter kan oppnå tilstrekkelig korleksjon ved korsettbehandling. Det er vist at individer med fleksibel brystvegg har best effekt av korsettbehandling. Behandling tidlig i puberteten er derfor ønskelig. Den største utfordringen ved korsettbehandling ser ut til å være toleranse og etterlevelse av behandlingen. Blant de som fullfører behandlingen rapporteres det om gode resultater. Ved å tilby denne behandlingen vil pasienter som nå står uten tilbud om behandling i store deler av landet få et behandlingstilbud, og i noen tilfeller kan pasienter unngå kirurgi, som er mer kostnadskrevende og forbundet med flere komplikasjoner.
Sikkerhetsaspekter og risikoforhold	Korsettbehandling regnes som en trygg behandling med få uønskede hendelser. Trykksår kan forekomme, men kan i stor grad forebygges ved tett oppfølging.
Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag	Pectus carinatum er en protruderende deformitet i den fremre brystveggen. Forekomsten er sjelden, ca. 1 per 1500 levende fødte (1). Det er vanligere blant menn enn kvinner. Det er en sterk familiær assosiasjon. Opptil 25 prosent av de som har en pectus carinatum har et familiemedlem med samme tilstand. Årsaken er ukjent. Noen som har pectus carinatum har assosierte tilstander som for eksempel skoliose, genetisk sykdom eller syndromer, men del fleste har ingen assosiert misdannelse eller sykdom. Tilstanden blir ofte betydelig forverret i puberteten i forbindelse med vekstspurt. De fleste har ingen plager av tilstanden ut over at det oppleves kosmetisk skjemmende. Noen kan ha assosierte tilstander som tungpustethet, begrensninger ved fysisk aktivitet og hyppige luftveisinfeksjoner.
Dagens behandling	I Norge består dagens behandling av kirurgisk korleksjon, mens korsettbehandling kun tilbys pasienter i Helse Sør-Øst. Kirurgi er aktuelt hos et mindretall av pasientene som har uttalte defekter, slik at en stor andel av pasientene står uten et reelt behandlingstilbud. Internasjonalt er korsettbehandling ansett som en trygg og effektiv behandling, og har ifølge forslagsstiller vært benyttet i flere tiår.
Kommentar fra SLV ved Companion Diagnostics	

3.2 Referanser

4. Dokumentasjonsgrunnlag

ID2021_059 Korsettbehandling ved pectus carinatum

4.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av flere ikke-kontrollerte studier. Vi har identifisert to systematiske oversikter som oppsummerer effekten av korsettbehandling (se punkt 4.3).

4.2 Pågående kliniske studier

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer	Tidsperspektiv resultater
Kohort med 340-400 pasienter	Korsett		Redusert deformitet	ClinicalTrials.gov NCT04452721	2021
Intervensjonsstudie med 60 pasienter	Korsett		Redusert deformitet	Clinicaltrials.gov NCT04171063	2021/22

4.3 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	Det ble gjennomført en mini-metodevurdering av korsettbehandling ved pectus carinatum ved Haukeland universitetssykehus i 2016 hvor forfatterne konkluderte med at behandlingen bør innføres (2).
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	Det ble gjort en metodevurdering av korsettbehandling i Spania i 2015 (på spansk, sammendrag på engelsk) (3). En oversiktsartikkel fra 2020 oppsummerte ulike behandlingsprotokoller og utfall ved korsettbehandling (4). En systematisk oversikt fra 2018 oppsummerte utfall ved korsettbehandling (5). I denne oversikten ble til sammen 8 studier (retrospektive og kohortstudier) med over 1000 pasienter inkludert.
Metodevarsel	Aktuelle metodeforslag er publisert på nettsidene til Nye metoder (6).
Publikasjoner ved revurdering	

4.5 Referanser

1. Pectus carinatum: UpToDate [oppdatert 02.12.2020; lest 03.05.2021]. Tilgjengelig fra: https://www.uptodate.com/contents/pectus-carinatum?search=pectus%20carinatum&source=search_result&selectedTitle=1~19&usage_type=default&display_rank=1
2. Minimetodevurdering Helse Bergen - Brace-behandling for pasienter med pectus carinatum 2016: Minimetodevurdering.no [lest 04.05.2021]. Tilgjengelig fra: file:///C:/Users/HIRS/Downloads/Brace-behandling%20for%20pasienter%20med%20Pectus%20carinatum%20(1).pdf
3. Tratamiento no invasivo de Pectus carinatum mediante ortesis de copresión. Spain [lest 04.05.2021]. Tilgjengelig fra: https://avalia-t.sergas.es/DXerais/412/avalia-t201503PectusCarinatum_DEF.pdf
4. Hunt I, Patel AJ. Effectiveness of Compressive External Bracing in Patients with Flexible Pectus Carinatum Deformity: A Review. Thorac Cardiovasc Surg 2020;68(1):72-9.
5. de Beer SA, Blom YE, Lopez M, de Jong JR. Measured dynamic compression for pectus carinatum: A systematic review. Semin Pediatr Surg 2018;27(3):175-82.
6. Korsettbehandling av pectus carinatum. Forslag til metodevarsel: Nye metoder [lest 04.05.2021]. Tilgjengelig fra: <https://nyemetoder.no/metoder/korsettbehandling-av-pectus-carinatum>

5. Versjonslogg

ID2021_059 Korsettbehandling ved pectus carinatum

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
----------	--------------------------------

04.05.2021	Laget metodevarsel
Klikk eller trykk for å skrive inn en dato.	
Klikk eller trykk for å skrive inn en dato.	[Skrive hva som er gjort nytt]

Innspill til Nye metoder

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

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

ID2021_059 Korsettbehandling av pectus carinatum	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Iverksatt ved Rikshospitalet og tidligere også ved Ahus. Det er en godt dokumentert metode med gode resultater.
Er det klinisk behov for metoden?	Ja. Metoden vil bli et klart førstevalg for mange i denne pasientgruppen. I dag er kirurgi det eneste alternativet tilgjengelig i spesialisthelsetjenesten (med unntak av Rikshospitalet).
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Ettersom behandlingen utføres av thoraxkirurger i samarbeid med ortopediingeniører, kreves kun produktspesifikk opplæring. Metoden har svært tilfredsstillende resultater, generelt god compliance, med minimal risiko for pasienten.
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Ja. Ulikt behandlingstilbud nasjonalt. Bedre enn kirurgi for de fleste i pasientgruppen som ønsker behandling.
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)	FMF Dynamic Compressor system – Pampamed Sophies Minde AS - Rikshospitalet
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Viser til utfyllende informasjon i innsendt forslag til metodevurdering

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Rune Haaverstad	Professor, Seksjonsoverlege	Thoraxkirurgisk seksjon, Hjereteavdelingen, Haukeland universitetssykehus
Ingelin Vatnaland	Lege i spesialisering	

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

Viser til tidligere innsendt forslag om nasjonal metodevurdering

Innspillet oppfattes som et supplement til tidligere innsendt forslag for nasjonal metodevurdering fra samme fagmiljø

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_059

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 103-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_060 Kortbølget ultrafiolett stråling for rensing av inneluft (Forslag)

Kort om metoden fra forslaget:

- Forslagsstiller er Cuprio AS v/ Jostein Gjærum.
- Metoden går ut på å bruke UVC teknologi, enten i eksisterende ventilasjonsanlegg eller ved egne vifter, til rensing av inneluft for virus, bakterier, sopp og muggsporer.
- UV-stråling med en strålelengde på 253,7 nm som inaktiverer mikroorganismer ved å ødelegge DNA-replikasjonen. Hensikten med metoden er å rense inneluft i sykehus for mikrober og dermed redusere risiko for smitte.
- Målinger viser at ved tre gjennomstrømninger vil lufta være renset for 99,9% av virus og bakterier.

Egnethetsvurdering fra Folkehelseinstituttet (innspillet vedlagt):

- Det foreligger noen systematiske litteraturoversikter, en metodevurdering fra Malaysia, samt et systematisk søk med sortering fra Folkehelseinstituttet som blant annet inkluderer UV-stråling til desinfisering eller rensing av luft.
- Det finnes flere produsenter av ulike typer desinfeksjonsarmaturer med UV-C stråling, både med og uten ventilasjon, frittstående, til vegg og tak, og/eller som modul til eksisterende ventilasjonsanlegg.
- Det er flere faktorer ved den foreslåtte metoden som er utfordrende og uklare: 1) begrenset dokumentasjonsgrunnlag med hensyn på klinisk effekt, 2) uklarhet hvor i sykehus metoden er tiltenkt brukt og 3) det er utarbeidet flere tiltak for å forebygge smitte i sykehus.
- Folkehelseinstituttet mener det vil være lite hensiktsmessig å gjennomføre en metodevurdering angående rensing av inneluft i sykehus ved hjelp av UV-C stråling, og at hvert enkelt sykehus selv bør vurdere eget behov for metoden.

Egnethetsvurdering fra Direktoratet for strålevern og atomsikkerhet (innspillet vedlagt):

- Metoden anvender UVC-stråling (bølgelengde på 253,7 nm) og faller inn under DSA sitt forvaltningsområde. Krav i strålevernregelverket vil derfor gjelde for installasjon og bruk av strålekilden.
- Etter hva DSA kan se, vil ikke strålekilden installeres slik at det er mulig med direkte eksponering av personer. Altså, eksponering skjer i et lukket system i ventilasjonssystemet. Dersom dette ikke er tilfelle og strålekilden installeres slik at det er mulighet for direkte eksponering av personer, må det sikres at det også installeres sikkerhetsutstyr som bryter strålingen når personer kommer inn i rommet. DSA har eksempler på uhell der personer i rommet ubevist har blitt eksponert for UVC-stråling ifm. sterilisering av rom og overflater.
- Eksponering for UVC-stråling kan føre til skader både på hud og øyne.
- I forslaget oppgis det at det ikke er noen risikoer som må metodevurderes. Dette stemmer om det er et lukket system, men det bør uansett presiseres i metodevurderingen slik at det kommer tydelig frem at det ikke er fare for utilsiktet eksponering av personer.

NYE METODER

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

Helse Vest RHF:

Faglig innspill:

Innspill 1: Ser ikke behov for system med UVC-stråling av luft INN i rom. Tilstandar der luftsmitte er aktuelt er knytt til personar som oppheld seg i rommet. Vi ser ingen grunn til at dette bør prioriterast. Desinfeksjon ved hjelp av UVC-stråling er det god kunnskap om. Det er bruksområdet som vi vurderer er uaktuelt. Generell UVC-stråling av inneluft på norske sjukehus er ikke definert som eit aktuelt risikoområde med tilhøyrande tiltak av Folkehelseinstituttet.

Innspill 2: Ser ikke klinisk behov for metoden. Metoden bør ikke prioriteres for nasjonal metodevurdering så lenge det ikke foreligger dokumentasjon på at det reduserer infeksjonsrisiko. UV-stråling av isolater/overflater er dokumentert og i bruk.

Samlet vurdering/prioritering: Nasjonal metodevurdering anbefales ikke

Helse Nord RHF:

Ingen innspill.

Helse Sør-Øst RHF:

Ingen innspill.

Helse Midt Norge RHF:

Ingen innspill.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Påvirker ingen nasjonale faglige retningslinjer. Ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Ingen innspill.

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 forslagsstiller

Navn/kontaktperson	Jostein Gjærum
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Cuprio AS
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	jostein@cuprio.no
Dato for innsending av forslag	15.03.2021

Opplysninger om metoden som foreslås

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

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

Smittevern av inneluft på norske sykehus

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Ved å bruke UVC teknologi, enten i eksisterende ventilasjonsanlegg eller ved egne vifter, til rensing av inneluft for virus, bakterier, sopp og muggsporer. Luften blir sugd inn gjennom et kammer, eller inn i eksisterende ventilasjonsanlegg med UVC aggregat, som er opplyst av UVC lamper med en strålelengde på 253,7 nm. Her blir patogenere bestrålt. Strålene ødelegger nukleinsyra i virus og celleveggene i bakterier. Den rensede luften trekkes så ut i rommet igjen av vifta i motsatt ende. Målinger viser at ved tre gjennomstrømninger vil luften være renses for 99,9 % av virus og bakterier.

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

Metoden vil redusere faren for smitte i lokaler der folk oppholder seg. Selv om lufta til en hver tid ikke vil være uten patogenere, vil antallet være redusert, noe som også gir en positiv effekt i smittevernarbeidet.

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.*

Vi fant ut at ikke PICO metoden var relevant i vår problemstilling. Etter vår vurdering er problemstillingen hvor effektiv luftrensingen virker i våre innemiljø. Våre testresultater er entydige, men er de overførbare i alle miljøer med forskjellige ytre påvirkninger?

*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?)

UVC bestråling blir i dag brukt på norske sykehus for desinfisering av overflater og utsyr. I dag foregår det ifølge vår kunnskap, ingen rensing av inneluften med UVC lys, verken med egne vifter eller i ventilasjonsanlegg.

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

Eventuelle kommentarer til bruken av metoden:

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

Legemiddel

☐

Medisinsk utstyr som er CE-merket* ☐

*Angi klassifisering og bruksområde:

Medisinsk utstyr som ikke er CE-merket ☐

Prosedyre ☐

Screening ☐

Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud ☐

Organisatorisk oppsett av helsetjenesten ☐

Annet (beskriv) ☐

UVC lys for rensing av inneluft

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:

UVC stråling ved 253,7 nm, ikke ioniserende.

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

Vil få positiv effekt på både pasienter, ansatte og besøkende på alle norske sykehus.

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

Overføring av smitte kan potensielt være fatal for enkelte pasienter.

Forventet effekt

Mindre overføring av smitte i norske helseforetak. Lavere alvorlighetsgrad ved sykdom.

Sikkerhet og bivirkninger

Vi ser ingen bivirkninger og ingen sikkerhetsrisiko.

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Alle

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Lavere smittmengde i luften fører til færre smittetilfeller; sykehusinfeksjon blir redusert. I tillegg har gjerne infeksjonsdose påvirkning på sykdomsforløp og videre smittsomhet; Lavere infeksjonsdose fører ofte til mildere sykdom, lavere dødelighet og mindre videre smitte. Dermed kan antall innleggelser og lengde på sykehusopphold reduseres.

Installasjon av UVC-lys på spesifikke deler av ventilasjonsanlegg i kontorbygg er vist å føre til en betraktelig reduksjon av symptomer og sykefravær hos ansatte; det samme vil gjelde sykehus. Sykelønn kan ergo bli redusert.

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

Litteraturgjennomgang om bruk av forskjellige typer ventilasjon. Inkluderer svært positive statistikk:

Yinping Zhang, et. al. Can commonly-used fan-driven air cleaning technologies improve indoor air quality? A literature review

Forskjellige statistikker for forskjellig land/sykehus viser at mellom 5 og 19.5% av sykehusinnleggelser fører til en sykehusinfeksjon (nosokomiell infeksjon)

Marin H Kollef et. al: Nosocomial Infection. Critical care medicine. 2021. doi: 10.1097/CCM.0000000000004783. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33438970/>

Covid-19 spres som dråpesmitte, men også som aerosolsmitte

[G Aernout Somsen, Cees van Rijn, Stefan Kooij, Reinout A Bem, Daniel Bonn [Small droplet aerosols in poorly ventilated spaces and SARS-CoV-2 transmission](#) *The Lancet* Mai 2020 DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30245-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30245-9)

Sykdom forårsaket av lavere smittmengde, er gjerne mindre alvorlig og mindre smittsom. Artikkelen angår Covid-19, men viser til andre sykdommer.

Wim Van Damme, Ritwik Dahake, Remco van de Pas, Guido Vanham, Yibeltal Assefac [COVID-19: Does the infectious inoculum dose-response relationship contribute to understanding heterogeneity in disease severity and transmission dynamics?](#) *Medical Hypotheses* Januar 2021 DOI: 10.1016/j.mehy.2020.110431

Transmission of SARS-CoV-2 is most strongly associated with close and prolonged contact in indoor environments. The highest risks of transmission are in crowded spaces over extended periods (high confidence).'

Environmental and Modelling Group (EMG) [Transmission of SARS-CoV-2 and Mitigating Measures – update, 4 June 2020](#) GOV.UK Juni 2020

Artikkel i the Lancet

Effect of ultraviolet germicidal lights installed in office ventilation systems on workers' health and wellbeing: double-blind multiple crossover trial.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14654316/>

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

Luxibel, <https://www.luxibel.com/>
Oxytec, <https://oxytec-ag.com/>

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

Ikke underlagt slikt lovverk. Markedsføringen har begynt. Produktene fra våre produsenter både i Belgia og Sveits har CE- merking.

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.)

Cuprio AS er et firma som driver industriell forskning, og har opprettet en egen avdeling for salg av Teknisk smittevern. Dette er en kommersiell virksomhet.

Egnethetsvurdering

1. Status og oppsummering

ID2021_060 Kortbølget ultrafiolett (UV-C) stråling for rensing av inneluft

1.1 Oppsummering

Innsendt forslag fra Cuprio AS om innføring av UV-C-baserte bestrålingsanlegg og ventilasjonssystemer på sykehus for å rense inneluft for luftbårne mikrober, som virus, bakterier og sopp. UV-stråling med bølgelengde ca. 254 nm inaktiverer mikroorganismer ved å ødelegge DNA-replikasjonen. Hensikten med metoden er å rense inneluft i sykehus for mikrober og dermed redusere risiko for smitte. Det foreligger noen systematiske litteraturoversikter, en metodevurdering fra Malaysia, samt et systematisk søk med sortering fra FHI som blant annet inkluderer UV-stråling til desinfisering eller rensing av luft.

Populasjon: inneliggende pasienter?

Komparator: vanlig ventilasjon, HEPA-filter, laminær luftstrøm, annet?

Intervensjon: kortbølget UV-C stråling med bølgelengde ca. 254 nm

Utfall: smitte, helsetjenesteassosierte infeksjoner, redusert varighet sykehusopphold, kostnader

Forslag til fagekspert: uklart

1.2 Metodetype

Medisinsk utstyr, diagnostikk og tester

1.3 Fagområde

Hovedområde:
1: Infeksjonssykdommer
2: Velg fagområde
3: Velg fagområde

Underområde:
Velg eventuelt underområde

1.4 Tagger/søkeord

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

1.5 Status for godkjenning

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

Kommentar:

Uklart om CE-merking gjelder for denne type utstyr. Noen produkter virker å være CE-merket.

1.6 Finansieringsansvar

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

1.7 Status for bruk

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

Kommentar:

Uklart hvor utstrakt dette er i bruk i helsetjenesten i andre land

1.8 Bestillingsanbefaling

1: ☐ Fullstendig metodevurdering

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

3: ☐ Forenklet metodevurdering

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

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

Kommentar: det er flere faktorer ved den foreslåtte metoden som er uklare og som gjør metodevurdering utfordrende: 1) begrenset dokumentasjonsgrunnlag med hensyn på klinisk effekt, 2) uklarhet hvor i sykehus metoden er tiltenkt brukt, og 3) det er utarbeidet flere tiltak for å forebygge smitte i sykehus. Vi mener det vil være lite hensiktsmessig å gjennomføre en metodevurdering angående rensing av inneluft i sykehus ved hjelp av UV-C stråling, og at hvert enkelt sykehus selv bør vurdere eget behov for metoden.

2. Punktoppsummering

ID2021_060 Kortbølget ultrafiolett (UV-C) stråling for rensing av inneluft

2.1 Om metoden

- Det foreslås å innføre UV-C-baserte bestrålingsanlegg og ventilasjonssystemer på sykehus for å rense inneluft for luftbårne mikrober, som virus, bakterier og sopp
- Prinsippet for metoden går ut på å utsette luft for UV-C stråling med bølgelengde på 254 nm som inaktiverer mikrober ved å ødelegge DNA-replikasjonen
- Kapasiteten UV-C stråling har til å inaktivere mikroorganismer avhenger av strålingsintensitet, bølgelengde, og eksponeringstid
- De fleste produsentene oppgir at strålingen i løpet av kort tid skal eliminere 99% av mikroorganismer i luft
- Potensiell nytte: rensing av inneluft for luftbårne mikrober kan bidra til å redusere smitte på sykehus
- Potensiell risiko: 1) UV-C stråling kan gi skader på hud og øye, og armatur med åpen strålingskilde kan øke risiko for eksponering for UV-C stråling. Sikkerhetsutstyr som beveggessensor og tidsaker, bidrar til å redusere risiko. 2) Ved enkelte bølgelengder kan UV-stråling generere ozongass som er giftig. Produsentene oppgir at produktene ikke produserer eller slipper ut ozongass. 3) Lampetype for UV-C stråling inneholder ofte kvikksølv, og må derfor håndteres med varsomhet dersom de blir ødelagt

2.2 Om dokumentasjonsgrunnlaget

Metodevarsel og -vurdering

- Metodevarsel: [ID2015_029](#) om robotbasert desinfeksjon ved hjelp UV-stråling fra pulserende Xenon lamper. Oppdrag om hurtig metodevurdering ble senere avbestilt grunnet manglende dokumentasjonspakke fra leverandør
- Metodeforslag: [ID2017_013](#) og [ID2019_023](#) om helautomatisk desinfisering med hydrogenperoksid av pasientrom med påvist smitte.
 - 2017: oppdrag til FHI om systematisk litteratursøk med sortering. Ingen nasjonal metodevurdering
 - 2019: forslag trukket før behandling i Nye Metoder
- Metodevurdering fra Malaysia (2013) om luftrensing ved hjelp av UV-stråling

Systematiske oversikter

- Litteraturoversikt fra 2011 har undersøkt evidens og erfaring med hensyn på effektivitet av laminær luftstrøm (LAF) og UV-stråling, samt kostnader knyttet til begge metodene
- Litteraturoversikt fra 2020 har evaluert og oppsummert evidens, deriblant for UV-stråling, for rengjøring av omgivelser for å forhindre COVID-19 smitte
- Det er i tillegg identifisert fire pågående systematiske oversikter hvor UV-stråling inngår i forbindelse med rensing av luft for mikroorganismer og forhindre luftbåren smitte

2.3 Om bestillingsanbefaling

Vi mener det er flere utfordringer med hensyn på metodevurdering og bruk av den foreslåtte metoden:

- Det er lite trolig at det finnes gode studier på klinisk effekt av rensing av inneluft, f.eks. med hensyn på redusert forekomst av helsetjenesteassosierte infeksjoner. Dersom dette skulle finnes, er det imidlertid uklart i hvilken grad resultatene vil kunne overføres til norske forhold, da luftbåren smitte kan avhenge av flere faktorer, som f.eks. miljø (luftfuktighet, temperatur, etc.).
- Det er uklart hvor i sykehus metoden er tiltenkt brukt: kontorer, pasientrom, korridorer, venterom, etc. I tillegg er sykehusbyggene i Norge ulike med hensyn på alder, utforming, etc, og det er dermed også uklart om rensing av luft ved hjelp av UV-C stråling vil ha lik effekt hos alle typer sykehus.
- Å redusere forekomst av helsetjenesteassosierte infeksjoner er et fokusområde i sykehus som det arbeides jevnlig med. Flere tiltak er utarbeidet, inkludert fokus på håndhygiene, som også har vist å ha god effekt mot generell sykdom som f.eks. forkjølelse.

Vi mener det vil være lite hensiktsmessig å gjennomføre en metodevurdering angående rensing av inneluft i sykehus ved hjelp av UV-C stråling, og at hvert enkelt sykehus selv bør vurdere eget behov for metoden.

3. Beskrivelse av metoden

ID2021_060 Kortbølget ultrafiolett (UV-C) stråling for rensing av inneluft

Generisk navn	Kortbølget ultrafiolett stråling til rensing av luft
Produktnavn	Flere ulike
Produsenter	Luxibel, Oxytec AG, Philips, Virobuster® International GmbH, UV Technology,

3.1 Beskrivelse av metoden

Status og prinsipp for metode

Forslaget er innsendt fra Cuprio AS, med ønske om å innføre UV-C-baserte bestrålingsanlegg og ventilasjonssystemer på sykehus, med hensikt å rense inneluft for luftbårne mikrober. Prinsippet for metoden går ut på å utsette luft for ultrafiolett C (UV-C) stråling med bølgelengde på 254 nm [1-6].

UV-stråling er elektromagnetisk stråling med bølgelengde 100-400 nm, og ligger i spekteret mellom synlig lys og røntgenstråler [7]. UV-stråling inndeles etter bølgelengde: UV-A (315-400 nm), UV-B (280-315 nm), og UV-C (100-280 nm), hvor UV-C sammenfaller med det «bakteriedrepende området» på 220-300 nm [7]. Mikroorganismer som bakterier, sopp og virus, inaktiveres ved at UV-C stråling (særlig rundt 254 nm) ødelegger DNA-replikasjonen [8]. Kapasiteten UV-C stråling har til å inaktivere mikroorganismer avhenger av strålingsintensitet, bølgelengde, og eksponeringstid [8]. Dersom støv og liknende dekker til strålingskilden kan dette bidra til å redusere strålingsintensiteten.

Det finnes flere produsenter av ulike typer desinfeksjonsarmaturer med UV-C stråling, både med og uten ventilasjon, frittstående, til vegg og tak, og/eller som modul til eksisterende ventilasjonsanlegg:

Produsenter	Produkter				
	Modul	Frittstående	Vegg/tak	UV-C med ventilasjon	Kun UVC
Luxibel		x	x	x	x
Oxytec	x				x
Philips			x		x
UV Technology	x	x	x	x	x
Virobuster	x	x	x	x	

Ikke uttømmende liste over produsenter, eller produkter.

De fleste produsentene oppgir at strålingskilden har en levetid på ca. 8000-9000 timer, og at strålingen i løpet av kort tid skal eliminere 99% av mikroorganismer i luft. Forslagsstiller (Cuprio AS) opplyser om at «ved tre gjennomkjøringer vil luften være rensset for 99,9% av virus og bakterier». Cuprio AS [2] er forhandler av Luxibels produkter [1].

Philips oppgir i sine produktbrosjyrer at produktene deres ikke er godkjent som medisinsk utstyr hverken av FDA eller andre regulatoriske organ, og at produktene dermed ikke er beregnet til medisinsk bruk [4]. UV Technology (som også forhandler Philips produkter) oppgir imidlertid helsetjenesten og sykehus som mulig bruksområde for UV-C desinfeksjon [9].

Potensiell nytte

UV-C-baserte bestrålingsanlegg og ventilasjonssystemer kan brukes til å rense luft gjennom inaktivering av luftbårne patogener (bakterier, virus og sopp), enten på støvpartikler eller i aerosoler (dråpekjerner). Ved å benytte dette i sykehus kan metoden ifølge forslaget bidra til å redusere smitte, inkludert «sykehusinfeksjoner» (helsetjenesteassosierte infeksjoner), som igjen kan gi færre innleggelser og reduserte sykehusopphold. Forslaget nevner også at rensing av inneluft kan redusere sykefravær hos ansatte.

	I tillegg kan UV-C moduler til eksisterende ventilasjon- og kjøleanlegg bidra til å forhindre oppblomstring av bakterier, som f.eks. legionella.
Sikkerhetsaspekter og risikoforhold	UV-stråling er skadelig, og direkte kontakt med UV-C stråling kan medføre alvorlige brannskader i hud, samt øyeskader f.eks. på hornhinne [10, 11]. Flere armaturer er imidlertid utformet slik at lyskilden er skjult, og disse vil ikke vil utgjøre en risiko. I tilfeller uten skjult lyskilde, er armaturene ofte koblet sammen med sikkerhetsutstyr som f.eks. bevegelsessensorer, tidtager, og liknende, som skal slå av strålingen. UV-stråling med bølgelengde <250 nm kan reagere med oksygen og danne av ozongass, som er giftig [12, 13]. Alle produsenter av UV-C armaturene vi har identifisert oppgir bølgelengden i strålingen til å være 254 nm, og skriver spesifikt at produktene ikke produserer eller slipper ut ozongass. Det virker som om de vanligste lampetypene for UV-C stråling er kvikksølvlamper med lavt trykk (<i>low pressure mercury lamps</i>) [14]. Ettersom disse lampene inneholder noe kvikksølv, må det utvises ekstra forsiktighet dersom lampen skulle ødelegges [15].
Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag	Forslagsstiller oppgir at metoden kan bidra til å redusere luftbåren smitte i sykehus, inkludert «sykehusinfeksjoner». Helsetjenesteassosierte infeksjoner (= sykehusinfeksjoner) er infeksjoner som man blir smittet av mens man er pasient på sykehus eller annen helseinstitusjon [16]. De fire vanligste helsetjenesteassosierte infeksjonene er urinveisinfeksjon, nedre luftveisinfeksjon, blodbaneinfeksjon, og postoperativ infeksjon [17]. Helsetjenesteassosiert infeksjon via luftbåren smitte vil trolig hovedsakelig dreie seg om nedre luftveisinfeksjon, som f.eks. pneumoni (lungebetennelse). Forekomsten av helsetjenesteassosierte infeksjoner måles to ganger i året på én bestemt dag, og dette gir et øyeblikksbilde av infeksjonsstatusen i Norge på de spesifikke dagene [17]. I mai 2020 var det totalt 172 tilfeller av helsetjenesteassosierte infeksjoner i Norge (oppstått i eget sykehus); hvorav 42 nedre luftveisinfeksjoner [17]. I 2011 døde 108 pasienter ved Oslo Universitetssykehus som følge av helsetjenesteassosierte infeksjoner, hvorav 49 med forventet levetid >4 uker [18]. Tjueto av disse dødsfallene var som følge av pneumoni med/uten sepsis [18].
Dagens behandling	Helse- og omsorgsdepartementet har utarbeidet en handlingsplan (2019) med tiltak for å forebygge helsetjenesteassosierte infeksjoner [19]. Blant tiltakene som nevnes er etterlevelse av basale smittevernrutiner inkludert håndhygiene, samt vaksiner [19]. Flere sykehus har lokale veiledere og retningslinjer for å hindre utvikling av helsetjenesteassosierte infeksjoner, som f.eks. nedre luftveisinfeksjon, rettet mot både ansatte og pasienter [20-22]. Det er uklart hvor i sykehus forslagsstiller mener disse bestrålingsanleggene bør innføres. I sykehus er det mange rom med svært ulik brukshensikt: operasjonssaler, forelesningssaler, pasientrom, apotek, kontorer, laboratorier, produksjonsrom, osv. Med hensyn på smittevern knyttet til utforming av sykehusbygninger, har Sykehusbygg HF utarbeidet en prosessveileder for nybygg/ombygging av sykehus med hensyn på problemstillinger og spørsmål knyttet til smittevern [23]. Smittevern inngår som en viktig del av planlegging og utredning i forbindelse med bygging av nye sykehus, som f.eks. planlegging av nye Oslo Universitetssykehus på Gaustad [24]. I en artikkel i Tidsskrift for norsk legeforening (1999) er det beskrevet at metoden i flere år har vært brukt til desinfeksjon av luft og overflater i blant annet operasjonsrom og pasientrom, samt i ventilasjonsanlegg, men at metoden ikke har fått stor utbredelse [25].

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

3.2 Referanser

1. Luxibel. UVC Systems. [Nettside] 2018 [cited 20.04.2021; Available from: <https://www.luxibel.com/en/products/uv-c-systems>.
2. Cuprio AS. UVC-systemer - Desinfeksjonssystemer med UVC teknologi. [Nettside] 2020 [cited 20.04.2021; Available from: <https://cuprio.no/uv-c-produkter/>.
3. Oxytec. Supply Air Disinfection Module for Air-Conditioning and Ventilation Systems. [20.04.2021]; Available from: <https://oxytec-ag.com/products/supply-air-disinfection-module-for-air-conditioning-and-ventilation-systems/>.
4. Phillips. Desinfisering med kraften av lys. [Nettside] 2021 [cited 20.04.2021; Available from: <https://www.lighting.philips.no/produkter/uv-c>.
5. UV Technology. UV-C Air Disinfection. [Nettside] 2021 [cited 22.04.2021; Available from: <https://www.uvtglobal.com/products/air-disinfection/?v=79cba1185463>.
6. Virobuster® International GmbH. Our UV-C air purifiers at a glance [Nettside] 2021 [cited 22.04.2021; Available from: <https://www.virobuster.com/en/our-uv-c-air-purifiers-glance>.
7. Holtebekk, T. Ultrafiolett stråling [Nettside] 2020 19.11.2020 [cited 20.04.2021; Available from: https://snl.no/ultrafiolett_str%C3%A5ling.
8. Ploydaeng, M., N. Rajatanavin, and P. Rattanakaemakorn. UV-C light: A powerful technique for inactivating microorganisms and the related side effects to the skin. Photodermatol Photoimmunol Photomed, 2021. **37**(1): p. 12-19.
9. UV Technology. UV-C Disinfection in the Healthcare Industry. [Nettside] 2021 [cited 23.04.2021; Available from: <https://www.uvtglobal.com/uv-c-disinfection-for-industry-sectors/health-care/?v=79cba1185463>.
10. Trevisan, A., et al., Unusual high exposure to ultraviolet-C radiation. Photochem Photobiol, 2006. **82**(4): p. 1077-9.
11. Food and Drug Administration. Ultraviolet (UV) Radiation. [Nettside] 2020 18.08.2020 [cited 26.04.2021; Available from: <https://www.fda.gov/radiation-emitting-products/tanning/ultraviolet-uv-radiation>.
12. Universitetet i Oslo, Ozon and UV-radiation - FYS3610. 2008, Universitetet i Oslo: Oslo, Norge.
13. Haraldsen, H. and B. Pedersen. Ozon. [Nettside] 2019 [cited 26.04.2021; Available from: <https://snl.no/ozon>.
14. IES Photobiology Committee. Germicidal Ultraviolet (GUV) – Frequently Asked Questions. 2020, Illuminating Engineering Society.
15. Food and Drug Administration. UV Lights and Lamps: Ultraviolet-C Radiation, Disinfection, and Coronavirus. [Nettside] 2021 01.02.2021 [cited 26.04.2021; Available from: <https://www.fda.gov/medical-devices/coronavirus-covid-19-and-medical-devices/uv-lights-and-lamps-ultraviolet-c-radiation-disinfection-and-coronavirus>.
16. St Olavs Hospital. Hva er en HAI? . [Nettside] 2019 16.05.2019 [cited 26.04.2021; Available from: <https://stolav.no/avdelinger/sentral-stab/fagavdelingen/hai-fritt-sykehus/hva-er-en-hai>.
17. Helsedirektoratet. Sykehus - forekomst av helsetjenesteassosierte infeksjoner [Nettside] 11.01.2021 [cited 21.04.2021; Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/statistikk/kvalitetsindikatorer/infeksjoner/forekomst-av-helsetjenesteassosierte-infeksjoner-i-sykehus#referere>.
18. Bjark, P.H., E. Hansen, and E. Lingaas, Helsetjenesteassosiert infeksjon som årsak til død i sykehus. Tidsskriftet - den norske legeförening, 2020(6).
19. Helse- og omsorgsdepartementet, Handlingsplan for et bedre smittevern med det mål å redusere helsetjenesteassosierte infeksjoner 2019–2023. 2019, Helse- og omsorgsdepartementet.: Oslo, Norge.
20. St Olavs Hospital. HAI-fritt sykehus [Nettside] 2020 13.01.2020 [cited 27.04.2021; Available from: <https://stolav.no/avdelinger/sentral-stab/fagavdelingen/hai-fritt-sykehus>.
21. St Olavs Hospital. Puss tenner, vask hender og rør deg! . [Nettside] 2020 12.10.2020 [cited 27.04.2021; Available from: <https://stolav.no/nyheter/2020/puss-tenner-vask-hender-og-ror-deg>.
22. Oslo Universitetssykehus, Smittevern, in eHåndbok. Helse Sør-Øst: Oslo, Norge.
23. Sykehusbygg HF. Byggveileder smittevern. [Nettsidedokument] [cited 27.04.2021; Available from: http://sykehusbygg.qualisoft.no/sykehusbygg_ekstern/?objid=c97782f6-6082-4fa2-b993-d6dc352f7e81.
24. Arbeidsgruppe Nye Oslo Universitetssykehus, Nye Oslo Universitetssykehus - Smittevern i nye sykehusbygg. 2020, Oslo Universitetssykehus: Oslo, Norge.
25. Bånrud, H. and J. Moan, [Use of short wave ultraviolet radiation for disinfection in operating rooms]. Tidsskr Nor Laegeforen, 1999. **119**(18): p. 2670-3.
26. Kirkehei, I., Automatisert desinfeksjon av rom og overflater. 2017, Folkehelseinstituttet: Oslo, Norge.
27. Kamaruzaman, H.F., Ultraviolet germicidal irradiation (UVGI) indoor air purifier - an update 2013, Ministry of Health Malaysia: Malaysia.
28. Evans, R.P., Current concepts for clean air and total joint arthroplasty: laminar airflow and ultraviolet radiation: a systematic review. Clin Orthop Relat Res, 2011. **469**(4): p. 945-53.
29. Shimabukuro, P.M.S., et al., Environmental cleaning to prevent COVID-19 infection. A rapid systematic review. Sao Paulo Med J, 2020. **138**(6): p. 505-514.

30. Thornton, G., et al. *The impact of heating, ventilation and air conditioning (HVAC) design features on the transmission of viruses, including the 2019 novel coronavirus (COVID-19): a systematic review*. [Nettside] 2020 08.07.2020 [cited 27.04.2021; Available from: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42020193968.
31. Brainard, J., et al. *The efficacy of air filtration or disinfection systems to prevent respiratory symptoms or infection*. [Nettside] 2020 07.09.2020 [cited 27.04.2021; Available from: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42020208109.
32. Cao, Y. *Comparison of the effect of different air cleaning technique to prevent cross infections in healthcare settings: protocol for a network meta-analysis*. [Nettside] 2019 24.04.2019 [cited 27.04.2021; Available from: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42019129564.
33. Redwood, L., G. Fox, and V. Chang. *The efficacy of environmental and engineering interventions for the control of tuberculosis*. [Nettside] 2018 06.02.2018 [cited 27.04.2021; Available from: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42018087364.

4. Dokumentasjonsgrunnlag

ID2021_060 Kortbølget ultrafiolett (UV-C) stråling for rensing av inneluft

4.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Vi har ikke identifisert noen pågående kliniske studier.

4.2 Pågående kliniske studier

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer	Tidsperspektiv resultater
X	X	X	X	X	X

4.3 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	FHI utførte i 2017 et systematisk litteratursøk med sortering etter automatiserte desinfeksjonsmetoder til bruk i rom og på overflater [26]. Rapporten lister flere primærstudier hvor blant annet UV-stråling inngår [26].
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	Metodevurdering Det er identifisert én metodevurdering fra Malaysia (2013) som omhandler luftrensing ved hjelp av UV-stråling [27]. Systematisk oversikt Vi har identifisert to systematiske litteraturoversikter fra henholdsvis 2011 og 2020, hvor bruk av UV-stråling inngår [28, 29]. Oversikten fra 2011 har undersøkt evidens og erfaring med hensyn på effektivitet av laminær luftstrøm (LAF) og UV-stråling, samt kostnader knyttet til begge metodene [28]. Litteraturoversikten fra 2020 har evaluert og oppsummert evidens, deriblant for UV-stråling, for rengjøring av omgivelser for å forhindre COVID-19 smitte [29]. Pågående systematiske oversikter Vi har identifisert fire pågående systematiske oversikter som har til hensikt å undersøke effekt av ulike ventilasjonssystemer, inkludert med UV-stråling, med hensyn på rensing av luft for mikroorganismer og å hindre luftbåren smitte [30-33].
Metodevarsel	Det er identifisert ett metodevarsel og to metodeforslag som omhandler desinfeksjon, og som har vært inne til behandling i Nye Metoder. Metodevarslet fra 2015 (ID2015_029) omhandlet robotbasert desinfeksjon ved hjelp UV-stråling fra pulserende Xenon lamper. Det ble gitt oppdrag om hurtig metodevurdering, som senere ble avbestilt grunnet manglende dokumentasjonspakke fra leverandør. Begge de identifiserte metodeforslagene ble innsendt av Deacon-X International AS i henholdsvis 2017 (ID2017_013) og 2019 (ID2019_023), og omhandlet helautomatisk desinfisering med hydrogenperoksid av pasientrom med påvist smitte. Basert på metodeforslaget i 2017 fikk FHI i oppdrag om å utføre et systematisk litteratursøk med sortering med hensyn på automatisert desinfeksjon av rom og overflater [26]. Det ble ikke gitt videre oppdrag om nasjonal metodevurdering. Metodeforslaget fra 2019 ble ikke behandlet i Nye Metoder da leverandør trakk forslaget kort tid etter innsending.
Publikasjoner ved revurdering	<i>Ikke relevant</i>

4.5 Referanser

26. Kirkehei, I., *Automatisert desinfeksjon av rom og overflater*. 2017, Folkehelseinstituttet: Oslo, Norge.
27. Kamaruzaman, H.F., *Ultraviolet germicidal irradiation (UVGI) indoor air purifier - an update* 2013, Ministry of Health Malaysia: Malaysia.
28. Evans, R.P., *Current concepts for clean air and total joint arthroplasty: laminar airflow and ultraviolet radiation: a systematic review*. Clin Orthop Relat Res, 2011. **469**(4): p. 945-53.
29. Shimabukuro, P.M.S., et al., *Environmental cleaning to prevent COVID-19 infection. A rapid systematic review*. Sao Paulo Med J, 2020. **138**(6): p. 505-514.

30. Thornton, G., et al. *The impact of heating, ventilation and air conditioning (HVAC) design features on the transmission of viruses, including the 2019 novel coronavirus (COVID-19): a systematic review*. [Nettside] 2020 08.07.2020 [cited 27.04.2021; Available from: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42020193968].
31. Brainard, J., et al. *The efficacy of air filtration or disinfection systems to prevent respiratory symptoms or infection*. [Nettside] 2020 07.09.2020 [cited 27.04.2021; Available from: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42020208109].
32. Cao, Y. *Comparison of the effect of different air cleaning technique to prevent cross infections in healthcare settings: protocol for a network meta-analysis*. [Nettside] 2019 24.04.2019 [cited 27.04.2021; Available from: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42019129564].
33. Redwood, L., G. Fox, and V. Chang. *The efficacy of environmental and engineering interventions for the control of tuberculosis*. [Nettside] 2018 06.02.2018 [cited 27.04.2021; Available from: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42018087364].

5. Versjonslogg

ID2021_060 Kortbølget ultrafiolett (UV-C) stråling for rensing av inneluft

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
29.04.2021	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.

Innspill til forslag ID2021_060 Kortbølget ultrafiolett stråling for rensing av inneluft

Til behandling i Bestillerforum RHF 31. mai 2021

Fra aktør:	Direktoratet for strålevern og atomsikkerhet (DSA)
Navn:	Eva G. Friberg - fagdirektør
Dato:	14.05.2019

Metoden anvender stråling:

Metoden anvender UVC-stråling (bølgelengde på 253,7 nm) og faller inn under DSA sitt forvaltningsområde. Krav i strålevernregelverket vil derfor gjelde for installasjon og bruk av strålekilden. Hovedkravene i dette tilfelle er en gjennomført risikovurdering og implementering av risikoreduserende tiltak der dette er nødvendig.

Relevant informasjon om metoden:

Etter hva DSA kan se, vil ikke strålekilden installeres slik at det er mulig med direkte eksponering av personer. Altså, eksponering skjer i et lukket system i ventilasjonssystemet. Dersom dette ikke er tilfelle og strålekilden installeres slik at det er mulighet for direkte eksponering av personer, må det sikres at det også installeres sikkerhetsutstyr som bryter strålingen når personer kommer inn i rommet. DSA har eksempler på uhell der personer i rommet ubevist har blitt eksponert for UVC-stråling ifm. sterilisering av rom og overflater. Eksponering for UVC-stråling kan føre til skader både på hud og øyne.

I forslaget oppgis det at det ikke er noen risikoer som må metodevurderes. Dette stemmer om det er et lukket system, men det bør uansett presiseres i metodevurderingen slik at det kommer tydelig frem at det ikke er fare for utilsiktet eksponering av personer.

DSA har gitt ut en StrålevernInfo der bruk av UVC brukes til inaktivering av koronavirus som kan gi nyttige innspill til forslaget: <https://dsa.no/nyheter/uv-c-og-koronaviruset>

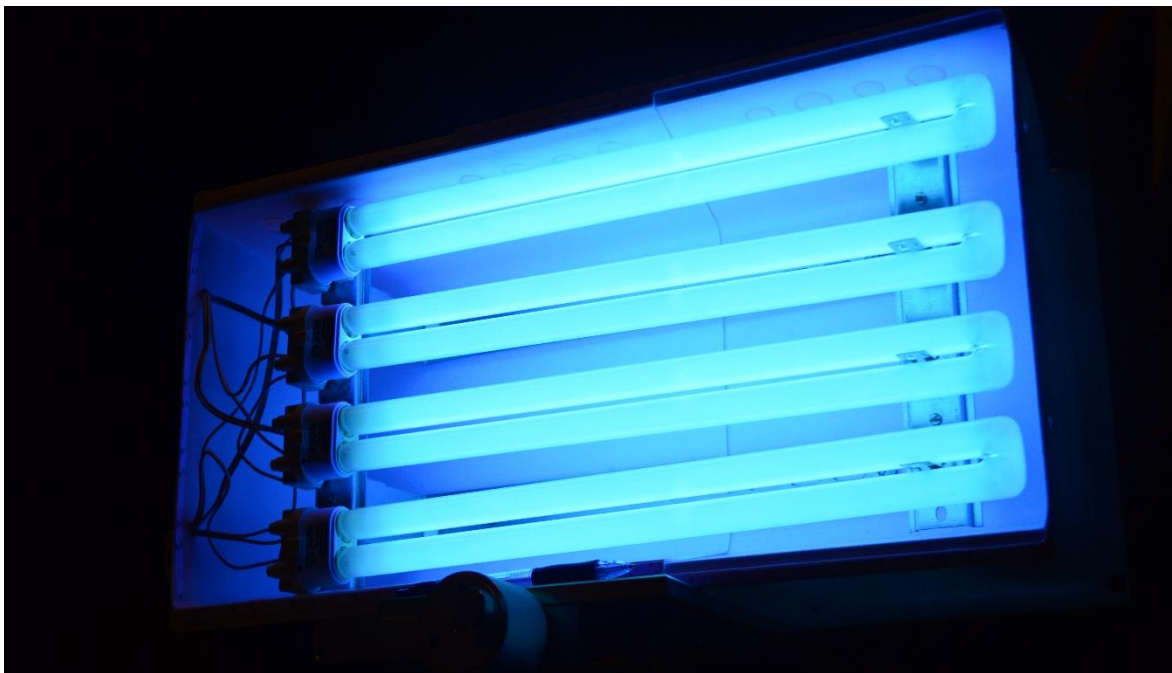
Kontaktperson ved DSA om metoden går til metodevurdering:

Kontaktperson for Nye Metoder: Eva G. Friberg, fagdirektør medisinsk strålebruk, seksjon medisinsk strålebruk

Kontaktperson for faglige spørsmål: Lill Tove Nordvang, fungerende seksjonssjef for seksjon miljøovervåking og radon- og UV-forvaltning

Bruk av UVC til inaktivering av koronavirus

Kortbølget ultrafiolett stråling (UVC, 100-280 nm) kan brukes til å desinfisere overflater og luft i rom, som operasjonsrom og laboratorier. Stråling som treffer mikroorganismer, som bakterier og virus, kan drepe eller inaktivere dem. UVC-systemer er godt egnet som et supplement til andre desinfeksjons-metoder.



UVC-rør for sterilisering av luft og overflater. Foto: Bjørn Johnsen, DSA.

Kortbølget ultrafiolett stråling, UVC

Selv om studier så langt ikke er gjennomført på koronaviruset SARS-CoV-2, ligner det på andre kjente virus, og man kan anta at UVC-stråling inaktiverer også dette viruset etter maksimalt noen minutters direkte bestråling. UVC-stråling forårsaker akutte skader på hud og øyne, og ingen personer må utsettes for strålingen uten beskyttelse.

UVC er ultrafiolett stråling med bølglengder fra 100 til 280 nm (nanometer, milliard-dels meter). UVC-stråling er energirik og svært effektiv til å drepe eller inaktivere bakterier, virus og andre mikroorganismer. Andre typer UV-stråling er UVA (315-400 nm) og UVB (280-315 nm).

UVC-stråling fra sola når ikke ned til jordoverflaten, men vi får UVC fra spesielle UV-lamper og fra sveisebuer. Lysrør laget av kvartsglass og fylt med kvikksølv damp er mest utbredt. Disse rørene sender ut 95 % av energien ved bølglengden 254 nm, i tillegg til et svakt blålig lys. Teknologiske fremskritt har også gjort det mulig med LED-lamper som avgir UVC. Noen lamper sender ut UVC ved enda kortere bølglengder enn 254 nm.

UVC-kilder avgir intens stråling som kan forårsake akutte hud- og øyeskader, som solforbrenning eller erytem og hornhinne- eller bindehinnebetennelse (snøblindhet). Kroniske skader på hud kan ikke utelukkes. Akutte skader på øynene kan være svært smertefulle. Slike kilder må aldri brukes på hud eller øyne (1, 2).

Berettiget bruk av UVC til desinfeksjon

Bruk av UVC til å drepe mikroorganismer i vann, i luft eller på overflater er berettiget. Det finnes studier om bruk av UVC-sterilisering av rom og overflater i helseinstitusjoner, blant annet oppsummert av Folkehelseinstituttet (3), men det foreligger ingen analyse av nytte eller risiko ved bruk av UVC sammenlignet med andre desinfeksjonsmetoder mot SARS-CoV-2. Flere som jobber med desinfeksjon eller sterilisering ved bruk av UVC-stråling, anbefaler dette fortrinnsvis som tillegg til annen desinfeksjon. Noe av grunnen er at man ikke alltid kan oppnå 100 % effekt med bare UVC. På samme måte som vanlige lysstråler, vil ikke strålingen treffe på baksiden av gjenstander eller der ujevnheter i en overflate kaster skygge.

UVC til inaktivering av SARS-CoV-2

Vi vet ikke presist hvor lenge koronaviruset SARS-CoV-2 overlever på overflater, men det ser ut til å oppføre seg på samme måte som andre koronavirus (4). Forskning, inkludert foreløpig informasjon om det nye koronaviruset, antyder at koronavirus kan overleve på overflater fra få timer til flere dager. Dette vil variere under ulike forhold slik som type overflate, temperatur, soleksponering og luftfuktighet (4, 5).

Det nye koronaviruset SARS-CoV-2 er et tidligere ukjent virus, men har visse genetiske likheter med SARS-viruset (Severe Acute Respiratory Syndrome) som også tilhører koronavirusfamilien (4-6). Koronaviruset består av et enkelt-trådet RNA-genom, som kan være mer følsomt for UVC-stråling enn virus som består av dobbelt-trådet DNA eller dobbelt-trådet RNA (7). UVC antas derfor å effektivt kunne desinfisere overflater som er kontaminert med SARS-CoV-2 virus (7).

Optimalisert bruk av UVC til desinfeksjon

Vi vet ikke nøyaktig hvilken dose som skal til for å drepe SARS-CoV-2. Data fra litteraturen for lignende virus med samme egenskaper tilsier at UVC-doser i underkant av 70 J/m² skal til for å redusere antallet virus av typen enkelt-trådet RNA

betydelig (7, 8). Ved bruk av vanlige UVC-kilder (bølgelengde på 254 nm) oppnås disse dosene etter kort tid, dvs. omtrent etter et par minutters bestrålingstid med kilden innenfor en armlengdes avstand til det som skal desinfiseres og med fri siktelinje fra strålingen til alle flater.

Om SARS-CoV-2 foreligger i dråper eller medier som inneholder biologiske stoffer som absorberer UVC (proteiner, pigmenter), kan disse skjerme viruspartiklene, og effektiviteten vil være lavere enn anslått over.

Det er pekt på at høy dødelighet av Covid-19 i Italia skyldes tilleggs-infeksjoner som er oppstått på sykehuset, jf. [kronikk i Aftenposten](#) den 26.3.2020. UVC virker like effektivt uansett om bakteriene er antibiotika-resistente eller ikke. UVC-sterilisering på sykehus o.l. kan derfor bidra til å redusere forekomsten av sykehusbakterier, i tillegg til koronavirus. Doseringen må i så fall planlegges også for dette.

UVC-kilder avgir intens stråling som kan forårsake hud- og øyeskader, og UVC-kilder brukt til desinfeksjon skal alltid betraktes som «sterke ikke-ioniserende kilder» i henhold til definisjonen i strålevernforskriften.

Strålevernforskriften (9) har bestemmelser som gjelder for arbeid i nærheten av UVC-kilder. Dette er nærmere beskrevet i en veileder (1). Tilsvarende har Arbeidsmiljøloven med forskrifter bestemmelser som gjelder fysisk arbeidsmiljø, og EU-direktiv for kunstig optisk stråling på arbeidsplassen er gjort gjeldende (Directive 2006/25/EC) (10).

Disse lovverkene begrenser hvor mye UVC-stråling en arbeider skal kunne utsettes for, basert på grenseverdier fra den Internasjonale komiteen for beskyttelse av ikke-ioniserende stråling, ICNIRP. Grenseverdiene oppnås etter kort tid i nærheten av kilden, dvs. omtrent ett minutt i en meters avstand fra en vanlig UVC-kilde. Vernetiltak må iverksettes. Det er ikke nødvendig å få utført målinger for å vurdere et slikt behov.

Først og fremst anbefaler vi å sørge for ordninger slik at ingen personer er i nærheten av kilden, og

dermed eliminere eksponering fullstendig. Dette kan gjøres ved avstengning av rom, bruk av dørbrytere, eller avskjerming rundt kilden. Dersom noen må være i nærheten av kilden, må de benytte personlig verneutstyr. Huden kan beskyttes ved bruk av heldekkende tøy. Øynene kan beskyttes ved å bruke heldekkende vernebriller eller visir av plastmateriale. Internasjonale brillestandarder sier mer om hvilken form for øyebeskyttelse som er nødvendig.

I tillegg til vernetiltak knyttet til strålingen, må man være klar over at noen UVC-kilder også produserer ozon, som er en giftig gass (2). Mer om forholdsregler mot ozon kan finnes hos [Arbeidstilsynet](#).

Myter om desinfeksjon av mennesker

Det har versert ubegrunnede råd om å bestråle mennesker med UVC eller intenst sollys for å forebygge Covid-19. Verdens helseorganisasjon har i denne forbindelse gått ut med [advarsler og informasjon](#) for å bestride disse mytene. UVB-stråling kan ganske riktig ødelegge DNA og RNA, men effektiviteten er mange ganger lavere enn for UVC-stråling. Eventuell desinfeksjonseffekt, på mennesker eller andre overflater, vil først kunne skje etter mange timer med direkte solstråling, og med en viss intensitet. Begge typer stråling kan skade hud og øyne.

1. Veileder for bruk av kortbølget ultrafiolett stråling (UVC). Veileder til forskrift om strålevern og bruk av stråling. Veileder 7. Østerås: Statens strålevern, 2005. <https://www.dsa.no/publikasjon/veileder-7-veileder-for-bruk-av-kortboelget-ultrafiolett-straaling-uvc.pdf> [01.04.2020]
2. SCHEER (Scientific Committee on Health, Environmental and Emerging Risks). Preliminary Opinion on Biological effects of UVC radiation relevant to health with particular reference to UVC lamps, 6 July 2016. https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/scheer/docs/scheer_o_002.pdf [02.04.2020]

3. Kirkehei I. Automatisert desinfeksjon av rom og overflater: systematisk litteratursøk med sortering. [Automatic disinfection of rooms and surfaces: systematic reference list]. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2017. <https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/2017/automatisert-desinfeksjon-av-rom-og-overflater-rapport-2017.pdf> [02.04.2020]
4. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. N Engl J Med. 2020 Mar 17. doi: 10.1056/NEJMc2004973. [Epub ahead of print]
5. Folkehelseinstituttet. Fakta om viruset og sjuksomen (covid-19). <https://www.fhi.no/nettpub/coronavirus/fakta-og-kunnskap-om-covid-19/fakta-om-koronavirus-coronavirus-2019-ncov/?term=&h=1> [02.04.2020]
6. International Ultraviolet Association, IUVA. IUVA Fact sheet on UV disinfection for COVID-19. <http://iuva.org/COVID-19> [02.04.2020]
7. Kowalski, Wladyslaw & Walsh, Thomas & Petraitis, Vidmantas. (2020). 2020 COVID-19 Coronavirus Ultraviolet Susceptibility. 10.13140/RG.2.2.22803.22566.
8. Tseng CC, Li CS. Inactivation of viruses on surfaces by ultraviolet germicidal irradiation. J Occup Environ Hyg. 2007 Jun; 4(6):400-5.
9. Forskrift 16. desember 2016 nr. 1659 om strålevern og bruk av stråling (strålevernforskriften). <https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2016-12-16-1659> [01.04.2020]
10. Lov 17. juni 2005 nr. 62 om arbeidsmiljø, arbeidstid og stillingsvern mv. (arbeidsmiljøloven). <https://lovdata.no/dokument/NL/lov/2005-06-17-62> [02.04.2020]

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_060 Kortbølget ultrafiolett stråling for rensing av inneluft	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	UVC-stråling som desinfeksjonsmetode i helsevesenet er velkjent, då retta mot desinfeksjon av utstyr og overflater.
Er det klinisk behov for metoden?	Ser ikkje behov for system med UVC-stråling av luft INN i rom. Tilstandar der luftsmitte er aktuelt er knytt til personar som oppheld seg i rommet.
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Ingen
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Vi ser ingen grunn til at dette bør prioriterast
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Desinfeksjon ved hjelp av UVC-stråling er det god kunnskap om. Det er bruksområdet som vi vurderer er uaktuelt
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Ved luftsmitte er det aktuelt å unngå at forurensa luft går UT frå eit luftsmitteisolat. Det blir per i dag hovedsakleg ivaretatt ved HEPA-filtrering av UT-luft
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Generell UVC-stråling av inneluft på norske sjukehus er ikkje definert som eit aktuelt risikoområde med tilhøyrande tiltak av Folkehelseinstituttet.

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Stig Harthug Jorunn Kleiva Kristin Kilhus	Seksjonleder Koordinator Fagansvarlig overlege	Seksjon for pasientsikkerhet/ Regionalt kompetansesenter for smittevern

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

Nasjonal metodevurdering anbefales ikke

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_060 Kortbølget ultrafiolett stråling for rensing av inneluft	
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?	Nei
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Ingen
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Nei. Ikke så lenge det ikke foreligger dokumentasjon på at det reduserer infeksjonsrisiko.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Nei
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	UV-stråling av isolater/overflater er dokumentert og i bruk.
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Trond Bruun	Seksjonsoverlege	Seksjon for infeksjonssjukdommar, Medisinsk klinikk, Haukeland universitetssjukehus

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

Nasjonal metodevurdering anbefales ikke

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_060

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☐, siden.....(dato)..... NEI ☐

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

Saksnummer 104-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_061 Tonsillektomi (fjerning av mandler) ved tonsillitt (sår hals)- Revurdering (egnethetsvurdering/metodevarsel)

Kort om metoden fra egnethetsvurdering/metodevarsel:

- Bakgrunn for varslet: I 2019 ga Helse- og omsorgsdepartementet (HOD) de regionale helseforetakene, under ledelse av Helse Midt-Norge RHF, de første oppdragene om å se på revurdering av metoder i spesialisthelsetjenesten. Oppdraget fra HOD var inspirert av arbeidet til det engelske National Health Service (NHS). Metodevarslet/egnethetsvurderingen er utarbeidet av Folkehelseinstituttet etter at RHF-ene foreslo metoden til FHI gjennom revurderingsarbeidet. Tonsillektomi er en av metodene som revurderes av NHS i Storbritannia.
- Tonsillektomi kan brukes som behandling ved vedvarende og gjentakende infeksjoner i mandlene, og er blant de vanligste operasjonene som utføres på barn og unge voksne.
- Hensikten med en revurdering av metoden er å få fastsatt og implementert klare kriterier for alle aktører med hensyn på indikasjon for bruk.
- Norge utfører ca 10 000 tonsillektomier og tonsillotomier hvert år, hvorav tonsillektomi utgjør:
 - o ca 50% av inngrepene hos barn <12 år
 - o 97% av inngrepene hos barn og voksne ≥12 år
- Hovedårsakene til fjerning av mandlene er 1) infeksjon (tonsillitt), og 2) obstruksjon (når størrelsen på mandlene gir svelge- og pustevansker)
- Inngrepet utføres under full narkose. Som ved alle kirurgiske inngrep er operasjonen forbundet med en viss risiko både før, under og etter inngrepet; inkludert reaksjon på anestesi, blødninger, infeksjoner, og andre komplikasjoner. Risiko for blødning er høyere hos voksne enn hos barn. Det har også vært rapportert alvorlige, funksjonsnedsettende skader og dødsfall hos barn og voksne i forbindelse med tonsillektomi ved ulike indikasjoner.
- I de fleste tilfelles skyldes halsbetennelsen en virusinfeksjon som på sikt ofte vil gå over av seg selv. Lettere tilfeller av akutt tonsillitt behandles symptomatisk med smertestillende, og eventuelt febernedssettende, som paracetamol og NSAIDs, og eventuelt lokalt lindrende midler i form av sugetabletter. Ved bakteriell halsinfeksjon kan det være aktuelt å behandle med antibiotika.
- Forslag til PICO:
 - P:** Gjentakende og vedvarende sår hals (tonsillitt) hos barn og voksne
 - I:** Tonsillektomi (kirurgisk fjerning av mandlene)
 - C:** Konservativ, ikke-invasiv behandling (ikke-kirurgisk behandling)
 - O:** Sykelighet (f.eks. antall dager med sår hals, antall dager borte fra jobb/skole), livskvalitet, bivirkninger, komplikasjoner
- FHI har ikke identifisert pågående kliniske studier som undersøker effekt av tonsillektomi versus ikke-kirurgisk behandling ved kronisk og gjentakende akutt tonsillitt.
- FHI viser til det som de mener er en relevant systematisk oversikt fra Cochrane, publisert i 2014, som har undersøkt effekt av tonsillektomi versus ikke-kirurgisk behandling hos voksne og barn med kronisk og gjentakende akutt tonsillitt. Den rapporten har FHI også beskrevet i en forskningsomtalen fra 2015.

NYE METODER

- Kriteriene som NHS mener bør ligge til grunn for bruken stammer fra en nasjonal klinisk retningslinje fra Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), fra 2010.
- FHI foreslår en forenklet metodevurdering type D, en kartleggingsoversikt, hvor FHI kartlegger retningslinjer for tonsillektomi ved gjentakende tonsillitt hos barn og voksne, samt evidensgrunnlaget retningslinjene er basert på.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: nei.

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

Helse Vest RHF:

Ingen innspill.

Helse Nord RHF:

Ingen innspill.

Helse Sør-Øst RHF:

Faglig innspill på at det er behov for tonsillektomi som behandlingsalternativ.

-En ekspertgruppe ble opprettet på akkurat denne metoden i forbindelse med opprettelsen av tonsilleregisteret og det kan dermed være et gunstig tidspunkt for en metodevurdering nå.

Ekspertgruppen har gjennomgått aktuell forskning og jobber med å minske variasjoner i komplikasjoner på nasjonalt nivå.

-Det er særdeles viktig å involvere faggruppen ved St. Olavs hospital i Trondheim dersom man skal gjennomføre denne metodevurderingen.

-Det bør absolutt foreligge tilstrekkelig kunnskap for å kunne gjøre en vurdering. Sverige har også et tonsilleregister og lang erfaring med dette.

Helse Midt Norge RHF:

Ingen innspill.

Innspill fra Helsedirektoratet (Hdir.) (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Påvirker ingen Nasjonale faglige retningslinjer. Ser behov for en forenklet metodevurdering.

Egnethetsvurdering

11. Status og oppsummering

ID2021_061 Revurdering – Tonsillektomi (fjerning av mandler) ved tonsillitt (sår hals)

1.1 Oppsummering

I 2019 fikk de regionale helseforetakene (RHF), under ledelse av Helse Midt-Norge, i oppdrag fra Helse- og omsorgsdepartementet å vurdere fremtidig bruk av enkelte kirurgiske metoder. Dette arbeidet skal baseres på tilsvarende arbeid i England, samt andre internasjonale erfaringer. En av metoden som er foreslått revurdert av RHFene er tonsillektomi.

Tonsillektomi kan brukes som behandling ved vedvarende og gjentakende infeksjoner i mandlene, og er blant de vanligste operasjonene som utføres på barn og unge voksne. Hensikten med en revurdering av metoden er å få fastsatt og implementert klare kriterier for alle aktører med hensyn på indikasjon for bruk (*dialog med Dr. Kandiah ved Helse Vest*). Tonsillektomi er en av metodene som revurderes av NHS i Storbritannia.

Populasjon: gjentakende og vedvarende sår hals (tonsillitt) hos barn og voksne	Komparator: Konservativ, ikke-invasiv behandling (ikke-kirurgisk behandling)
Intervensjon: Tonsillektomi (kirurgisk fjerning av mandlene)	Utfall: Sykelighet (f.eks. antall dager med sår hals, antall dager borte fra jobb/skole), livskvalitet, bivirkninger, komplikasjoner

Forslag til fagekspert: ØNH-spesialister

1.2 Metodetype	1.3 Fagområde	1.4 Tagger/søkeord
Prosedyrer og organisatoriske tiltak	Hovedområde: 1: Øre-, nese- og halssykdommer 2: Velg fagområde 3: Velg fagområde	Underområde: Velg eventuelt underområde
		☐ Tilhørende diagnostikk ☐ Genterapi ☐ Medisinsk stråling ☐ Vaksine

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

1.8 Bestillingsanbefaling

1: ☐ Fullstendig metodevurdering ☐ Effekt ☐ Sikkerhet	☐ Helseøkonomi ☐ Organisasjon	3: ☒ Forenklet metodevurdering A: ☐ Effekt, sikkerhet og helseøkonomi B: ☐ Effekt og sikkerhet C: ☐ Helseøkonomi D: ☒ Kartleggingsoversikt
2: ☐ Hurtig metodevurdering <i>baseres på dokumentasjonspakke fra produsent</i>		

Kommentar: hensikten med revurdering av tonsillektomi er å få fastsatt klare indikasjoner for bruk av metoden. FHI kan kartlegge retningslinjer for tonsillektomi ved gjentakende tonsillitt hos barn og voksne, samt evidensgrunnlaget retningslinjene er basert på.

2. Punktoppsummering

ID2021_061 Revurdering – Tonsillektomi (fjerning av mandler) ved tonsillitt (sår hals)

2.1 Om metoden

- Tonsillektomi er en kirurgisk metode hvor mandlene (tonsillene) fjernes fullstendig
- Metoden kan brukes som behandling ved gjentakende og vedvarende akutte infeksjoner i mandlene (tonsillitt)
- Operasjonene utføres hovedsakelig ved offentlige sykehus, men også ved private klinikker med offentlig refusjon
- I Norge utføres det ca 10 000 tonsillektomier og tonsillotomier hvert år, hvorav tonsillektomi utgjør:
 - ca 50% av inngrepene hos barn <12 år
 - 97% av inngrepene hos barn og voksne ≥12 år
- Som ved alle kirurgiske inngrep er det forbundet en viss risiko, som f.eks. reaksjon på anestesi, blødning, infeksjon, og andre komplikasjoner
- Metoden er foreslått revurdert, fortrinnsvis for å få fastsatt og implementert klare kriterier for alle aktører med hensyn på indikasjon for bruk hos barn og voksne (*dialog med Dr. Kandiah ved Helse Vest*).

2.2 Om dokumentasjonsgrunnlaget

Revurderingsarbeid mhp tonsillektomi

- NHS i Storbritannia: rapport fra 2018
- Australia: rapport fra 2016

Retningslinjer:

- SIGN:
 - Rapport fra 2010; trukket april 2020
 - Oppgir klare kriterier for når tonsillektomi kan vurderes brukt, som nevnes i revurderingsrapporten fra NHS i Storbritannia
- American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery Foundation (2019)
- Sundhedsstyrelsen, Danmark (2016)

Systematiske oversikter

- Cochrane-oversikt fra 2014: har undersøkt effekt av tonsillektomi versus ikke-kirurgisk behandling hos voksne og barn med kronisk og gjentakende akutt tonsillitt
 - Denne oversikten er beskrevet i forskningsomtale fra Folkehelseinstituttet (2015).

Metodevurderinger

- Det er identifisert en irsk metodevurdering fra 2013 som omhandler egnethet og innvirkning av henvisning- og behandlingsgrenser for tonsillektomi

Annet

- To artikler med fokus på klinisk praksis vedrørende kirurgisk behandling av tonsillitt
 - Diagnostisering, kliniske tegn, o.l. ved blant annet tonsillitt
 - Indikasjoner for tonsillektomi

2.3 Om bestillingsanbefaling

- Hensikten med revurdering av metoden er å få fastsatt og implementert klare kriterier for bruk i Norge
- Dette kan f.eks. gjøres gjennom å utarbeide nasjonale faglige retningslinjer, som er Helsedirektoratets ansvarsområde
- Det finnes imidlertid flere publiserte retningslinjer for bruk av metoden. Basert på dette kan FHI gjøre en forenklet metodevurdering, som f.eks.:
 - Kartlegge retningslinjer for tonsillektomi ved gjentakende tonsillitt hos barn og voksne, samt evidensgrunnlaget retningslinjene er basert på

3. Beskrivelse av metoden

ID2021_061 Revurdering – Tonsillektomi (fjerning av mandler) ved tonsillitt (sår hals)

Generisk navn	Tonsillektomi (<i>fjerning av mandler</i>)
Produktnavn	<i>Ikke relevant</i>
Produsenter	<i>Ikke relevant</i>

3.1 Beskrivelse av metoden

Status og prinsipper for metode	Tonsillektomi er en kirurgisk metode hvor mandlene (tonsillene) fjernes fullstendig [1]. Tonsillektomi utføres med pasienten i full narkose, og pasienten kan vanligvis reise hjem samme dag [1]. Operasjonene utføres hovedsakelig ved offentlige sykehus, men også ved private klinikker med offentlig refusjon (ca 1/4 av operasjonene) [2, 3].
Potensiell nytte	Ved alvorlig, vedvarende og gjentakende halsbetennelse/sår hals med infeksjon i mandlene (tonsillitt), kan tonsillektomi benyttes som behandling ved å fjerne mandlene som årsak til infeksjonene [4]. Man kan imidlertid få halsbetennelse/sår hals selv etter at mandlene er fjernet [4].
Sikkerhetsaspekter og risikoforhold	Tonsillektomi er et kirurgisk inngrep som utføres under full narkose. Som ved alle kirurgiske inngrep er det forbundet en viss risiko både før, under og etter inngrepet; inkludert reaksjon på anestesi, blødninger, infeksjoner, og andre komplikasjoner. Risiko for blødning er høyere hos voksne enn hos barn. Ifølge årsrapport for 2019 fra Tonsilleregisteret, ble 10% av voksne som hadde gjennomgått tonsillektomi reinnlagt pga blødning, mens tilsvarende tall for barn var ca 4% [3]. I tillegg kan risiko for komplikasjoner påvirkes av andre underliggende tilstander hos pasientene. Det har vært rapportert alvorlige, funksjonsnedsettende skader og dødsfall hos barn og voksne i forbindelse med tonsillektomi ved ulike indikasjoner [5-9].
Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag	Sår hals skyldes lokal irritasjon som følge av immunresponsen som oppstår ved viral (vanligst) eller bakteriell infeksjon i øvre luftveier (halsbetennelse). Mandlene (tonsillene) er en del av den lymfatiske svelgring: en slimhinne rik på lymfocytter som beskytter mot infeksjoner [10]. Funksjonen til mandlene er hovedsakelig å danne antistoffer mot patogener, og er mest aktiv i tidlig barndom [4]. Mandlene er utsatt for infeksjoner på grunn overflaten som er dekket av fordypninger («krypter»), hvor mat og luftbåren smitte kan samle seg [4, 11]. Ved infeksjon i mandlene (tonsillitt), vil disse hovne opp og gi problemer og smerter med svelging. Feber kan også oppstå. Halsbetennelse og tonsillitt opptrer hyppigst hos barn og unge, og fjerning av mandler er blant de vanligste kirurgiske metodene som utføres på barn og unge [2, 12]. I Norge utføres det årlig ca 10 000 operasjoner med fullstendig (tonsillektomi) eller delvis (tonsillotomi) fjerning av mandler, hvorav tonsillektomi utgjør ca 50% av inngrepene hos personer <12 år, og 97% hos personer ≥12 år [2, 3]. Hovedårsakene til fjerning av mandlene er 1) infeksjon (tonsillitt), og 2) obstruksjon (når størrelsen på mandlene gir svelge- og pustevansker) [2, 12].
Dagens behandling	I de fleste tilfelles skyldes halsbetennelsen en virusinfeksjon som på sikt ofte vil gå over av seg selv. Lettere tilfeller av akutt tonsillitt behandles symptomatisk med smertestillende, og eventuelt febernedsettende, som paracetamol og NSAIDs, og eventuelt lokalt lindrende midler i form av sugetabletter (f.eks. med lokalbedøvende midler) [13]. Ved bakteriell halsinfeksjon kan det være aktuelt å behandle med antibiotika.
Kommentar fra SLV ved Companion Diagnostics	<i>Ikke relevant</i>

3.2 Referanser

1. Winther, F.Ø. *Tonsillektomi* [Nettside] 2020 22.04.2020 [cited 2021 25.02.2021]; Available from: <https://sml.snl.no/tonsillektomi>.
2. Norsk Kvalitetsregister Øre-Nese-Hals – Tonsilleregisteret. *Tonsilleregisteret*. [Nettside] [cited 2021 25.02.2021]; Available from: <https://www.kvalitetsregistre.no/register/ore-nese-hals/norsk-kvalitetsregister-ore-nese-hals-tonsilleregisteret>.
3. Norsk Kvalitetsregister Øre-Nese-Hals – Tonsilleregisteret, *Årsrapport*. 2019, Norsk Kvalitetsregister Øre-Nese-Hals – Tonsilleregisteret, : Norge.
4. Bathala, S. and R. Eccles, *A review on the mechanism of sore throat in tonsillitis*. J Laryngol Otol, 2013. **127**(3): p. 227-32.
5. Kristoffersen, R., *Isak ble bare to år*, in *Fredrikstad Blad*. 2009: Norge.
6. *Fireårig jente døde etter mandeloperasjon*, in *Adresseavisen*. 2004: Norge.
7. Gimmingsrud, J., *Pasient døde etter mandeloperasjon*, in *NRK*. 2016, NRK: Norge.
8. Amundsen, I.H., *Ahus får krass kritikk etter dødsfall*, in *Dagsavisen*. 2012: Norge.
9. Helsetilsynet, *Tilsynsrapport etter alvorlig hendelse - Alvorlige blødninger hos to barn etter adenotonsillektomi (fjerning av mandler)*. 2017, Helsetilsynet: Norge.
10. Holck, P. *Waldeyers ring* [Nettside] 2019 10.04.2019 [cited 2021 26.02.2021]; Available from: https://sml.snl.no/Waldeyers_ring.
11. Holck, P. *Mandlene*. [Nettside] 2020 11.10.2020 [cited 2021 26.02.2021]; Available from: <https://sml.snl.no/mandlene>.
12. Paradise, J.L. and E.R. Wald. *Tonsillectomy and/or adenoidectomy in children: Indications and contraindications*. [Webpage] 2019 01.03.2019 [cited 2021 25.02.2021]; Available from: https://www.uptodate.com/contents/tonsillectomy-and-or-adenoidectomy-in-children-indications-and-contraindications?source=history_widget.
13. Georgalas, C. and E. Margaritis. *Tonsillitis*. [Webpage] 2020 01.12.2020 [cited 2021 25.02.2021]; Available from: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/598?q=Tonsillitis&c=recentlyviewed>.

4. Dokumentasjonsgrunnlag

ID2021_061 Revurdering – Tonsillektomi (fjerning av mandler) ved tonsillitt (sår hals)

4.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Vi har ikke identifisert pågående kliniske studier som undersøker effekt av tonsillektomi versus ikke-kirurgisk behandling ved kronisk og gjentakende akutt tonsillitt.

4.2 Pågående kliniske studier

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer	Tidsperspektiv resultater
X	X	X	X	X	X

4.3 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	Vi har identifisert en minimetodevurdering publisert i 2014, samt en pågående minimetodevurdering (påbegynt i 2018) som begge omhandler tonsillektomi, men som har inkludert annen populasjon, komparator, og/eller utfallsmål enn i vår foreslåtte PICO (i samarbeid med Dr. Kandiah) [14, 15].
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	Gjennom et systematisk søk har vi identifisert flere ulike systematiske oversikter som omhandler tonsillektomi, men som har inkludert annen populasjon, komparator, og/eller utfallsmål enn i vår foreslåtte PICO (i samarbeid med Dr. Kandiah) [16-19]. En relevant systematisk oversikt fra Cochrane-rapporten, publisert i 2014, har undersøkt effekt av tonsillektomi versus ikke-kirurgisk behandling hos voksne og barn med kronisk og gjentakende akutt tonsillitt [20]. Denne rapporten (både første versjon fra 2009, og oppdatert versjon fra 2014) er også beskrevet i to forskningsomtaler fra Folkehelseinstituttet [21, 22]. I forskningsomtalen fra 2015 (av den oppdaterte Cochrane-oversikten fra 2014) er det også henvisning til en irsk metodevurdering fra 2013, som evaluerer egnethet og innvirkning av henvisning- og behandlingsgrenser for tonsillektomi [23].
Metodevarsel	<i>Ikke relevant</i>
Publikasjoner ved revurdering	Revurderingsarbeid National Health Service (NHS) i Storbritannia har startet et program for å forsikre seg om at alle intervensjoner som rutinemessig blir benyttet i NHS, skal være passende og evidensbaserte [24]. Tonsillektomi er én av 17 utvalgte metoder for første utprøvende fase i prosjektet, og inngår under metoder som kun bør tilbys rutinemessig når spesifikke kriterier er møtt [24]. Kriteriene som man mener bør ligge til grunn før bruk av tonsillektomi stammer fra en nasjonal klinisk retningslinje fra <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i> (SIGN), fra 2010 (se under) [25]. Det er også gjort revurderingsarbeid i Australia, for å evaluere om metodene som finansieres er i henhold til nåværende klinisk evidens og praksis [26]. En rapport fra 2016 har vurdert metoder innen øre-nese-hals kirurgi, deriblant tonsillektomi [27]. Anbefalingene som fremkommer i rapporten virker imidlertid å være mer relatert til spesifisering av «diagnosekodene» for tonsillektomi og hvordan disse registreres [27]. Med hensyn på indikasjon for bruk henvises det til en annen australsk rapport fra 2008, med liknende kriterier som nevnt i retningslinjen fra SIGN (se under) [28]. Retningslinjer Nasjonal klinisk retningslinje fra <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i> (SIGN) ble publisert i 2010 [25]. Rapporten oppgir klare kriterier for bruk av tonsillektomi, som blant annet legges til grunn i revurderingsarbeidet i NHS i Storbritannia [24, 25]. Ifølge SIGN sin

	nettside ble retningslinjen imidlertid trukket i april 2020 ettersom den da var 10 år, og må oppdateres [29]. Kriteriene den setter for bruk av tonsillektomi brukes likevel fremdeles, blant annet i nylig oppdaterte tekster, som i UpToDate [12]. Vi har også identifisert andre retningslinjer for bruk av tonsillektomi fra henholdsvis American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery Foundation (publisert i 2019), og Sundhedsstyrelsen i Danmark (publisert i 2016) [30, 31]. Annet Vi har i tillegg identifisert to artikler med fokus på klinisk praksis vedrørende kirurgisk behandling av tonsillitt [32, 33].
--	--

4.5 Referanser

14. Helse Bergen - Haukeland Universitetssjukehus, *Tonsillotomi versus tonsillektomi som behandling for tonsillehypertrofi hos barn*. 2014, Helse Bergen - Haukeland Universitetssjukehus: Norge.
15. Helsebiblioteket. *Påbegynte mini-metodevurderinger*. [Nettside] [cited 2021 02.03.2021]; Available from: <https://www.helsebiblioteket.no/minimetodevurdering/p%C3%A5begynte-vurderinger>.
16. Brietzke, S.E. and S.M. Andreoli, *Systematic Review and Meta-analysis of the Change in Pharyngeal Bacterial Cultures After Pediatric Tonsillectomy*. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2021. **164**(2): p. 264-270.
17. Altwairqi, R.G., S.M. Aljuaid, and A.S. Alqahtani, *Effect of tonsillectomy on humeral and cellular immunity: a systematic review of published studies from 2009 to 2019*. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2020. **277**(1): p. 1-7.
18. Wong Chung, J., P.P.G. van Benthem, and H.M. Blom, *Tonsillotomy versus tonsillectomy in adults suffering from tonsil-related afflictions: a systematic review*. *Acta Otolaryngol*, 2018. **138**(5): p. 492-501.
19. Burton, M.J., et al., *Tonsillectomy for periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome (PFAPA)*. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2019(12).
20. Burton, M.J., et al., *Tonsillectomy or adenotonsillectomy versus non-surgical treatment for chronic/recurrent acute tonsillitis*. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2014(11).
21. Fure, B. and T. Dalsbø, *Tonsillektomi kan redusere tonsillitt* 2013, Folkehelseinstituttet Oslo, Norge.
22. Dalsbø, T. and B. Fure, *Mindre mandelbetennelse med operasjon*. 2015, Folkehelseinstituttet Norge.
23. Health Information and Quality Authority, *Health Technology Assessment of Scheduled Surgical Procedures - Tonsillectomy*. 2013, Health Information and Quality Authority: Irland.
24. NHS England Medical directorate and Strategy and Innovation directorate, *Evidence-Based Interventions: Response to the public consultation and next steps*. 2018, NHS England: Storbritannia.
25. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, *Management of sore throat and indications for tonsillectomy - A national clinical guideline*. 2010, Scottish Intercollegiate Guidelines Network,: Edinburgh, Storbritannia. p. 44.
26. Australian Government Department of Health. *Medicare Benefits Schedule (MBS) Review*. [Nettside] 2019 [cited 2021 02.03.2021]; Available from: <https://www1.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/MBSReviewTaskforce>.
27. The Medicare Benefits Schedule Review Taskforce, *First Report from the Ear Nose and Throat (ENT) Surgery Clinical Committee - Tonsillectomy, Adenoidectomy & Insertion of Grommets*. 2016, Australian Government; Department of Health: Australia.
28. Paediatrics & Child Health Division of The Royal Australasian College of Physicians and The Australian Society of Otolaryngology Head and Neck Surgery, *Indications for Tonsillectomy and Adenotonsillectomy In Children*. 2008, The Australian Society of Otolaryngology Head and Neck Surgery,: Australia.
29. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. *Our guidelines*. [Nettside] [cited 2021 02.03.2021]; Available from: <https://www.sign.ac.uk/our-guidelines/>.
30. Mitchell, R.B., et al., *Clinical Practice Guideline: Tonsillectomy in Children (Update)*. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2019. **160**(1_suppl): p. S1-s42.
31. Sundhedsstyrelsen, *National klinisk retningslinje for fjernelse af mandler (tonsillektomi)*. 2016, Sundhedsstyrelsen: Danmark.
32. Windfuhr, J.P., et al., *Clinical practice guideline: tonsillitis II. Surgical management*. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2016. **273**(4): p. 989-1009.
33. Bochner, R.E., M. Gangar, and P.F. Belamarich, *A Clinical Approach to Tonsillitis, Tonsillar Hypertrophy, and Peritonsillar and Retropharyngeal Abscesses*. *Pediatr Rev*, 2017. **38**(2): p. 81-92.

5. Versjonslogg

ID2021_061 Revurdering – Tonsillektomi (fjerning av mandler) ved tonsillitt (sår hals)

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
03.03.2021	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.

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_061: Revurdering – Tonsillektomi (fjerning av mandler) ved tonsillitt (sår hals)	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Alle øre-nese-halsleger har god kjennskap til metoden tonsillektomi.
Er det klinisk behov for metoden?	Ja, det er behov for tonsillektomi som behandlingsalternativ
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Lang erfaring
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	I og med opprettelse av en ekspertgruppe på akkurat denne metoden i forbindelse med opprettelsen av tonsilleregisteret kan det være gunstig med en metodevurdering nå. Gruppen har gjennomgått aktuell forskning og jobber med å minske variasjoner i komplikasjoner på nasjonalt nivå.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Det bør det absolutt gjøre. Sverige har også et tonsilleregister og lang erfaring med dette.
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?	Det er særdeles viktig å involvere faggruppen ved St. Olavs hospital i Trondheim ved dr. Vegard Bugten dersom man skal gjennomføre denne metodevurderingen.

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Jan Magnus Fredheim	Overlege Leder for ØNH fagråd HSØ	Sykehuset i Vestfold

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

--

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_061

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☒

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☐, siden.....(dato)..... NEI ☐

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

Saksnummer 105-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_062 Selumetinib til behandling av barn med neurofibromatose type 1 og symptomatiske, inoperable pleksiforme neurofibrom (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Nytt virkestoff. Har foreløpig ikke MT i EU, men er under vurdering hos EMA. Metoden fikk MT i USA i april 2020.
- Tilkjent orphan drug designation.
- Legemiddelform: Kapsel.
- Selumetinib er en inhibitor av mitogenaktiverende-proteinkinasar, MEK, en viktig komponent i RAS-MEK-ERK-signalveien som ofte er aktivert ved ulike krefttyper.
- Neurofibromatose er en gruppe genetiske sykdommer, der type 1 (NF1) er vanligst (1 av 3000 fødte barn). En manifestasjon av NF1 er pleksiforme neurofibrom, som i noen tilfeller utvikler seg til å bli ondartede. Dette oppstår hos 8-12% av personer med NF1.
- Det finnes et overordnet Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft hos barn, sist oppdaterte i 2020.
- Det er identifisert en åpen, enarmet multisenterstudie i fase I/II, estimert ferdig i 2030, resultater publisert.
- Statens legemiddelverk foreslår en forenklet metodevurdering.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

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

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Faglig innspill: Det er klinisk behov for metoden, finnes ingen godkjent medikamentell behandling i dag og kirurgisk behandling har begrenset nytte. Har flere pasienter som har indikasjon for metoden, men det har ikke vært mulig å starte på compassionate use. Bør prioriteres for metodevurdering. Det er stort behov for medikamenter som kan gi stagnasjon eller regresjon av PN. Selv stagnasjon er betydningsfullt da det barn i vekst og svulsten da blir relativt mindre. Sykdommen påvirker i stor grad livskvalitet både hos pasient og pårørende, og påvirker daglig fungering og utvikling negativt. Viser til resultater fra multisenterstudie i fase I og II samt artikkel.

Andre forhold: PN viser oftest tilvekst i barnealder og det er derfor av stor betydning å få et medikament godkjent for bruk ned til 2 år.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret er plassert hos RHF-ene fra 1.6.2021. Nytt virkestoff, orphan drug, kapsel og aktuell for h-resept.

Metodevarsel			
1. Status og oppsummering			
Selumetinib til behandling av barn med neurofibromatose type 1 og symptomatiske, inoperable pleksiforme neurofibrom			
1.1 Oppsummering* Metoden omfatter eit nytt virkestoff. Metoden har foreløpig ikkje MT i Noreg eller EU, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) (2). Metoden fekk MT i USA i april 2020 (1). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for ein sjeldan sjukdom) (2).			
1.2 Kort om metoden ATC-kode: L01XE Virkestoffnamn: Selumetinib Handelsnamn: NA Legemiddelform: Kapsel MT-søkar/innehavar: AstraZeneca (2)	1.3 Metodetype ☒ Legemiddel ☐ Anna: <i>diagnostikk/testar/medisinsk utstyr, prosedyre/organisatoriske tiltak</i> 1.4 Tag (merknad) ☐ Vaksine ☐ Genterapi ☐ Medisinsk stråling ☐ Companion diagnostics ☐ Anna:	1.5 Finansieringsansvar ☒ Specialisthelsetenesta ☐ Folketrygd: blåresept ☐ Kommune ☐ Anna:	1.6 Fagområde Nevrologi
1.7 Bestillingsanbefaling Metodevurderingar ☐ Fullstendig metodevurdering ☐ Hurtig metodevurdering (CUA) ☒ Forenkla vurdering ☐ Avvente bestilling ☐ Inga metodevurdering Kommentar:	1.8 Relevante vurderingselement for en metodevurdering ☒ Klinisk effekt relativ til komparator ☒ Sikkerheit relativ til komparator ☒ Kostnader / Ressursbruk ☐ Kostnadseffektivitet Kommentar: ☐ Juridiske konsekvensar ☐ Etske vurderingar ☐ Organisatoriske konsekvensar ☐ Anna		

Folkehelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarsling. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metodar for norsk helseteneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Eit metodevarsel er ikkje ei vurdering av metoden. MedNytt er Folkehelseinstituttet sin publiseringsplattform for metodevarsel. Metodevarsel som skal bli vurderte på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetenesta blir publiserte på [nyemetoder.no](#). For meir informasjon om identifikasjon av metodar, produksjon av metodevarsel og korleis desse blir brukt, sjå [Om MedNytt](#).

2. Skildring av metoden

Skildring av sjukdom og pasientgrunnlag

Nevrofibromatosar, NF, er ei gruppe genetiske sjukdommar som i hovudsak rammar celleveksten i nervevev. Det finnest to former for NF, type 1 (NF1) og type 2 (NF2), kor NF1 er vanlegast og skuldast ein genfeil på kromosom 17. Førekomsten av NF1 er om lag 1 per 3000 fødte barn (3). Nevrofibromatose type 1 gir svært varierende klinisk uttrykk og huda, nervesystemet og rørslesystemet er ofte involvert. Symptoma, som viser seg i barnealder, er milde hos dei fleste, men sjukdommen kan også føre til meir alvorlege komplikasjonar som mellom anna læringsproblem, høgt blodtrykk, smerter og ulike misdanningar (3). Pleksiforme nevrofibrom, PN, er ein nevrologisk manifestasjon av NF1 som førekjem hos om lag 20-50 % av pasientane (4). Pleksiforme nevrofibrom viser seg som mjuke kular under huda eller djupare i vevet, til dømes utgått frå nerveflettingane i armhola eller bekkenet, utan klare grenser til omliggande vev. Dei skil seg frå andre typar fibrom ved å vere medfødde eller oppstå i yngre alder. Pleksiforme nevrofibrom kan vere symptomfrie, men gir symptom dersom dei kjem på stader utsett for trykk. Denne typen fibrom er i utgangspunktet godarta, men utviklar seg til å bli ondarta, såkalla «malignant peripheral nerve sheath tumors» (MPNST), hos om lag 8-12 % av personar med NF1 (3).

Dagens behandling

Det føreligg overordna nasjonale retningslinjer for behandling av kreft hos barn, «Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft hos barn», sist oppdaterte i 2020 (5). Det finnest i dag ingen årsaksretta, medisinsk behandling for NF1. Behandlinga tilpassast symptoma og komplikasjonane til kvar enkelt, og det vil ofte vere behov for tverrfagleg oppfølging. Det er heller ingen effektiv medisinsk behandling av NF1-relaterte PN. Svulstane kan fjernast kirurgisk, men slike operasjonar er ofte kompliserte sidan svulstane kan vere vevd saman med normalt vev. Fullstendig fjerning av svulstane er derfor ofte ikkje mogeleg og dei kan vekse tilbake igjen etter fjerning (3, 4).

Verknadsmekanisme

Selumetinib er ein inhibitor av mitogenaktivererte-proteinkinaser, MEK. Dette er ein viktig komponent i RAS-MEK-ERK-signalvegen som ofte er aktivert ved ulike krefttypar. Mutasjonar i NF1-genet kan føre til dysregulering av signala i RAS-MEK-ERK-signalvegen, med påfølgande ukontrollert celleaktivitet og svulstutvikling. Sidan selumetinib inhiberer MEK-enzymet i denne signalvegen kan behandling potensielt føre til inhibering av svulstutvikling (6).

Tidligare godkjent indikasjon

-

Mulig indikasjon

Behandling av barn med nevrofibromatose type 1 og symptomatiske, inoperable pleksiforme nevrofibrom (2).

Kommentar frå FHI ved Companion Diagnostics

- ☐ Metoden **vil medføre** bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis)
- ☐ Metoden **vil ikkje medføre** bruk av ny diagnostisk metode (allereie etablert diagnostisk praksis)
- ☐ Det er på nåverande tidspunkt **ikkje klart** om metoden vil føre til bruk av ny diagnostisk metode

Kommentar frå FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studiar

Det føreligg klinisk dokumentasjon i form av minst ein open, einarma multisenterstudie.

Populasjon (n= tal på deltakarar)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovudutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultat
Barn 2-18 år; NF1; inoperabelt PN and ≥ 1 PN-relatert morbiditet (n=50)	Selumetinib 25 mg/m ² per os. to gangar dagleg.	Ingen	Maksimal tolerert dose, responsrater, prosentvis volumendring PN	NCT01362803 (Fase I/II)	Endeleg i 2030, men resultat er publiserte .

3.2 Metodevurderingar og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Ingen relevante identifisert
Metodevurdering / systematiske oversikter - internasjonalt -	- Ingen relevante identifisert
Metodevarsel	- Det finst minst to relevante metodevarsel internasjonalt (2, 6).

4. Referansar

1. Drug Approval Package: KOSELUGO, US Food and Drug Administration, FDA [oppdatert: 11.05.2020]. Tilgjengeleg frå: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/213756Orig1s000TOC.cfm
2. Selumetinib: Koselugo · Type 1 neurofibromatosis (NF-1) in children who have symptomatic, inoperable plexiform neurofibromas (PN). Specialist Pharmacy Service, NHS.; 2020. [oppdatert 03 november 2020; lest 08. mars 2021]. Tilgjengeleg frå <https://www.sps.nhs.uk/medicines/selumetinib/>
3. Medisinsk beskrivelse av NF1, Frambu kompetansesenter for sjeldne sykdommer [oppdatert 27. oktober 2017]. Tilgjengeleg frå: <https://frambu.no/diagnosebeskrivelse/medisinsk-beskrivelse-nevofibromatose-type-1/>
4. Dombi E, Baldwin A, Marcus L, et al. Activity of Selumetinib in Neurofibromatosis Type 1–Related Plexiform Neurofibromas N Engl J Med 2016; 375:2550-2560
5. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft hos barn. Oslo: Helsedirektoratet; 2020. IS-2925. Tilgjengeleg frå: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/kreft-hos-barn-handlingsprogram>
6. [Selumetinib for neurofibromatosis type 1](#). Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2019. Health Technology Briefing NIHRIO ID: 11060.

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringar gjort i dokument
23.04.2021	Laga metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endra dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endra status for metoden
Eit metodevarsel er ei kort skildring av ein legemiddelindikasjon (metode) på eit tidleg tidspunkt, og blir ikkje oppdatert regelmessig. Det kan tilkome endringar i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringar, sjå Legemiddelsøk.no . Vel «endre søkeinnstillingane dine» for å inkludere ikkje-marknadsførte legemiddel.	

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_062 : Selumetinib til behandling av barn med neurofibromatose type 1 og symptomatiske, inoperable plexiforme neurofibrom.	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Utfyllerne av dette skjemaet er leger ved Barneavdeling for nevrofag og medisinsk genetisk avdeling, OUS som regelmessig følger opp barnepasienter med NF1 på regionsnivå og NF2 på landsnivå. NF1 pasienter med kompliserte forløp fra andre helseregioner har også blitt vurdert hos oss. Jeg (HMD) følger ca 100 barnepasienter med NF diagnoser. Jeg har hatt 2 pasienter på behandling med Selumetinib via compassionate use i hhv 3 og 4 år. Begge har hatt stagnasjon av tumorvekst og god toleranse. Ingen oppgitte interessekonflikter.
Er det klinisk behov for metoden?	Ja! Pr nå har vi ingen godkjent medikamentell behandling for inoperable plexiforme neurofibromer. Våre 2 pasienter ble satt på Selumetinib på vital indikasjon, fordi tilvekst av PN truet luftveier/respirasjonsarbeid, og tumormassene var inoperable pga omfang og beliggenhet. Stagnasjon av tumorvekst har medført god klinisk bedring pga barnas tilvekst. Jeg har flere barnepasienter med NF1 som har klar indikasjon for Selumetinib pga fare for vitale funksjoner eller fare for lammelser og betydelige funksjonsutfall, samt smerter som påvirker daglig fungering. Det har ikke vært mulig å starte opp flere pasienter på compassionate use siste 2 år. Vi har ingen annen medisinsk behandling og kirurgisk behandling har begrenset mulighet/nytte.
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	2 pasienter på behandling med Selumetinib.
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Ja! Vi ser et stort behov for medikamentell behandling som kan gi stagnasjon eller regresjon av PN. Selv stagnasjon vil være betydningsfullt, da barn er i vekst og tumor da blir relativt mindre i relasjon til kroppstørrelse. Dette er en pasientgruppe hvor det til nå har vært svært begrensede muligheter for behandlingstiltak. Sykdommen påvirker i stor grad livskvalitet både hos pasient og pårørende, og påvirker daglig fungering og utvikling negativt.

Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Det foreligger resultater fra en multisenterstudie fase 1 og fase 2 N Engl J Med. 2016 Dec 29; 375(26): 2550–2560. doi: 10.1056/NEJMoa1605943 N Engl J Med 2020; 382:1430-1442 DOI: 10.1056/NEJMoa1912735 Disse studiene viste partiell regresjon av PN tumormasse hos hhv 71% og 68%. I første studie var det ikke tilvekst av tumormasse hos pasientene, i fase 2 studien var det 6 av 50 som hadde vist progresjon. Det ble sett bedring av smerte og funksjon. Ytterligere litteratur: Santo et al. "Selumetinib for plexiform neurofibromas in neurofibromatosis type 1: a single-institution experience" Journal of Neuro-Oncology (2020) 147:459–463 https://doi.org/10.1007/s11060-020-03443-6
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?	Vi ser et stort behov for mulighet for medikamentell behandling av plexiforme neurofibromer, da ingen effektive midler til nå har foreligget, og kirurgi ofte ikke er mulig. PN viser oftest tilvekst i barnealder og det er derfor av stor betydning å få et medikament godkjent for bruk ned til 2 år.

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Hilde Margrete Dahl	Overlege	Barnenevrologisk seksjon, Barneavdeling for nevrofag, OUS-Ullevål
Cecilie Rustad	Overlege	Seksjon for klinisk genetikk, Avdeling for medisinsk genetikk, OUS-Rikshospitalet
Arvid Heiberg	Professor emeritus, Overlege	Seksjon for klinisk genetikk, Avdeling for medisinsk genetikk, OUS-Rikshospitalet

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

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_062

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 ☒, 1.6.2021 NEI ☐

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

Nytt virkestoff, orphan drug, kapsel og aktuell for h-resept

Saksnummer 106-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_063 Artesunat til behandling av malaria (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Indikasjonsutvidelse. Har foreløpig ikke MT i EU, men er under vurdering hos EMA. Er godkjent av FDA i 2020.
- Tilkjent orphan drug designation.
- Legemiddelform: Pulver og væske til injeksjon, oppløsning.
- Artesunat har effekt på samtlige stadier av plasmodier, i motsetning til eksisterende antimalariamidler på markedet.
- Malaria forårsakes av Plasmodium-parasitten, Plasmodium falciparum er hyppigst i Norge.
- Alle sykehus anbefales å ha tilgjengelige medikamenter for å raskt kunne behandle malaria.
- Det importeres hvert år mellom 50 og 100 tilfeller av malaria til Norge.
- Det er identifisert to randomiserte placebokontrollerte kliniske fase III-studier.
- Statens legemiddelverk foreslår en forenklet metodevurdering.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

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

Helse Vest RHF:

Faglig innspill: Innspill fra leder av Nasjonal kompetansetjeneste for tropiske infeksjonssykdommer, har vært pådriver for artesunat som førstevalg i behandling av alvorlig malaria i Norge. Det er klinisk behov for metoden. Artesunat har siste tiår siden RCTene i Asia og Afrika vært førstevalg for behandling av alvorlig malaria og er innlemmet i norske og internasjonale behandlingsretningslinjer. Kunnskapsgrunnlag: Det er publisert to store randomiserte studier i Asia og Afrika som viser 20% bedre overlevelse ved artesunat for alvorlig malaria sammenliknet med kinin. WHO guidelines for treatment of malaria 2015 oppsummerer kunnskap og anbefaler artesunat som førstevalg ved alvorlig malaria. Behandlingsalternativ: Kinin anbefales hvis artesunat ikke er tilgjengelig, eller artemeter. Kinin har virker ikke på tidlige ringformer slik artesunat gjør og har potensielt livstruende bivirkninger.

Andre forhold: erfaring med bivirkning av artesunat i form av hemolytisk anemi som oppstår ca 2-4 uker etter behandling. Det har ikke vært fatale tilfeller, men behov for blodtransfusjon. Det er publisert observasjonsstudier i Europa som også viser dette. Denne bivirkningen er lite studert i malaria endemiske områder, og mekanismen ikke avklart.

Samlet vurdering / anbefaling: Metodevurdering anbefales

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. Helsedirektoratet ser behov for en forenklet metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret er plassert hos RHF-ene fra 1.6.2021. Ny MT, kjent virkestoff, definert som orphan drug og gis intravenøst.

Metodevarsel			
1. Status og oppsummering			
Artesunate til behandling av malaria			
1.1 Oppsummering* Metoden omfatter en ny MT til et kjent virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) (1) . Metoden ble godkjent av US Food and Drug Administration (FDA) i 2020 (2) . Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) EU/3/20/2251 (3) .			
1.2 Kort om metoden ATC-kode: P01BE03 Virkestoffnavn: Artesunate Handelsnavn: NA Legemiddelform: Pulver og væske til injeksjon, oppløsning MT-søker/innehaver: Amivas Ireland Limited (1)	1.3 Metodetype ☒ Legemiddel ☐ Annet: <i>diagnostikk/tester/medisinsk utstyr, prosedyre/organisatoriske tiltak</i> 1.4 Tag (merknad) ☐ Vaksine ☐ Genterapi ☐ Medisinsk stråling ☐ Companion diagnostics ☐ Annet:	1.5 Finansieringsansvar ☒ Spesialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd: blåresept ☐ Kommune ☐ Annet:	1.6 Fagområde Infeksjonssykdommer
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 ☐ Juridiske konsekvenser ☒ Sikkerhet relativ til komparator ☐ Ethiske vurderinger ☒ Kostnader / Ressursbruk ☐ Organisatoriske konsekvenser ☐ Kostnadseffektivitet ☐ 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](#).

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Malaria er en febersykdom som forårsakes av Plasmodium-parasitten (4). Fem ulike specier kan infisere mennesker og av disse er Plasmodium falciparum den som hyppigst ses i Norge (5). Malaria er en av verdens mest utbredte infeksjoner og finnes endemisk i 91 land. Ca halvparten av verdens befolkning bor i disse områdene. Parasitten kommer inn i blodbanen gjennom myggstikk, der den gjennomgår deler av sin livssyklus. Ved blodsuging fra infiserte personer vil myggen ta opp parasitter som fortsetter sin formering i myggen.

Inkubasjonstiden fra myggstikk til symptomer er for P.falciparum 7-14 dager, i sjeldne tilfeller betydelig lenger.

Symptomene ved malaria skyldes hovedsakelig ødeleggelse av en mengde røde blodlegemer som frigjør hemoglobin og kalium. Vanlig symptomer er svingende feber med frostanfall og svettetokter, anemi, splenomegali (forstørret milt), ikterus (gulsott) og varierende grad av allmennsymptomer. Infeksjon med P.falciparum er mer alvorlig enn de øvrige typene, fordi den kan forårsake lokale cerebrale infarkter (4). Hvert år importeres mellom 50 og 100 tilfeller av malaria til Norge (www.msis.no). Malaria kan raskt utvikle seg til en livstruende tilstand, og diagnostikk og behandling må skje umiddelbart ved mistanke. P.falciparum behandles i sykehus. Alle sykehus anbefales å ha tilgjengelige medikamenter for å raskt kunne behandle denne potensielt livstruende infeksjonen (5).

Dagens behandling

Ved ukomplisert falcipariummalaria, med mindre enn 2% parasitemi og ingen organfunksjon, er første valg et peroralt artemisinin, for eksempel kombinasjonspreparatet artemeter + lumefantrin. Ved alvorlig falcipariummalaria gis intravenøs artesunat, alternativt kinin intravenøst, med overgang til full kur med peroralt antimalariamiddel når parasitemi er mindre enn 1% og pasientene er i bedring (5). Artesunat er et semisyntetisk, vannløselig derivat av artemisinin. Artemisinin og derivater er nå anbefalt av WHO som første- og andrelinjebehandling av malaria forårsaket av P.falciparum (6). Artesunat anses mest effektiv og er foretrukket gitt intravenøst ved alvorlig P.falciparum, mens artemeter (vannløselig), anbefales gitt intramuskulært dersom artesunat ikke er tilgjengelig, og peroralt når pasienten kan innta perorale medikamenter.

Virkningsmekanisme

Virkningsmekanismen er ikke fullstendig kartlagt. Det er vist at når artesunat tas opp i infiserte røde blodceller, så frigjøres substanser som skader proteinene i malariaparasitten og parasitten dør. Artesunat har effekt på samtlige stadier av plasmodier i motsetning til eksisterende antimalariamidler på markedet. Effekten er ofte meget rask med fall i parasitnivået til under 1% i løpet av 1-2 døgn (7).

Tidligere godkjent indikasjon

NA

Mulig indikasjon

Behandling av malaria (1, 3)

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

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

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst to randomiserte placebokontrollerte kliniske studier. De to fase III-studiene er utført med en kinesisk formulering av artesunat fra firma Guilin.

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter innlagt på sykehus med alvorlig P.falciparum, alder > 2år, i Myanmar, Bangladesh, India og Indonesia. (n=1461)	Artesunat IV, 2,4 mg/kg initialt, etter 12 timer, 24 timer og videre en gang daglig inntil pasienten kan ta peroral behandling, som gis som Artesunat tabl 2mg/kg/dag. Total behandlingstid 7 dager	Kinin hydroklorid (hcl) intravenøst (IV) 20mg/kg initialt, deretter 10mg/kg 3 ganger daglig inntil overgang til peroral beh.: Kinin tabletter 10mg/kg 3 ganger daglig i total 7 dager	Død som følge av malaria i løpet av sykehusoppholdet	Pivotal, Fase III	Publisert: SEAQUAMATgroup Lancet 2005; 366: 717-25
Barn innlagt på sykehus med alvorlig P.falciparum Alder <15 år, i Mozambique, Gambia, Ghana, Kenya, Tanzania, Nigeria, Uganda, Rwanda og Kongo. (n=5425)	Artesunat IV, 2,4 mg/kg initialt, etter 12 timer, 24 timer og videre en gang daglig inntil pasienten kan ta peroral behandling, som gis som Artemeter-lumefantrine tabl 1,5/9 mg/kg 3 ganger daglig i 3 dager	Kinin hcl. IV 20mg/kg initialt, deretter 10mg/kg 3 ganger daglig inntil overgang til peroral beh.: Artemeter-lumefantrine tabl 1,5/9 mg/kg 3 ganger daglig i 3 dager	Død som følge av malaria i løpet av sykehusoppholdet	ISRCTN 50258054 Pivotal, Fase III	Publisert: Dondorp AM et al Lancet 2010; 376: 1647-1657

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Ingen relevante norske systematiske oversikter eller metodevurderinger er identifisert.
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Ingen relevante internasjonale metodevurderinger er identifisert. - Det foreligger to relevante systematisk oversikter; en som undersøker parenteral artemeter vs artesunat eller kinin (8) og en som undersøker artesunat vs kinin (9).
Metodevarsel	- Ingen relevante identifisert

4. Referanser

1. EMA Committee for medicinal products for human use (CHMP): Agenda for the meeting on 25-29 January 2021. Tilgjengelig på: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-25-29-january-2021-meeting_.pdf Lest 17.02.2021
2. US Food and Drug administration, press release 26.05.2020. Tilgjengelig på: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-only-drug-us-treat-severe-malaria> Lest 17.02.2021
3. EMA, Orphan designation. Tilgjengelig på : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3202251>. Lest 17.02.2021
4. Malaria – veileder for helsepersonell (nettdokument). Smittevernveilederen: Folkehelseinstituttet. Oppdatert 16.07.2019; lest 17.02.2021. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/nettpub/smittevernveilederen/sykdommer-a-a/malaria---veileder-for-helsepersone/>
5. Antibiotika i sykehus [nettdokument]. Helsedirektoratet. Oppdatert 08.01.2018; lest 17.02.2021. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/antibiotika-i-sykehus/> Se kapittel 15. Tropemedisin
6. WHO Guidelines for malaria. WHO reference number WHO/UCN/GMP/2021.01. Tilgjengelig fra: <https://www.who.int/teams/global-malaria-programme/guidelines-for-malaria> Lest 17.02.2021
7. Artesunat, kap L1.5.1.8 i Norsk legemiddelhandbok. Tilgjengelig fra <https://www.legemiddelhandboka.no/legacy/chapter/L1.5.1.8> Oppdatert 16.11.2016; lest 18.02.2021
8. Esu EB, Effa EE, Opie ON, Meremikwu MM. [Artemether for severe malaria](#). Cochrane Database Syst Rev. 2019;(6):CD010678.
9. Sinclair D, Donegan S, Isba R, Lalloo DG. [Artesunate versus quinine for treating severe malaria](#). Cochrane Database Syst Rev. 2012;(6):CD005967.

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
23.04.2021	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:

<i>ID2021_063 Artesunat til behandling av malaria</i>	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Klinisk erfaring, kvalitetssikring og forskning. Som leder av Nasjonal kompetansetjeneste for tropiske infeksjonssykdommer pådriver for artesunat som førstevalg i behandling av alvorlig malaria i Norge. Publisert klinisk case serie fra 9 norske pasienter med alvorlig malaria i Emerging Infectious Diseases (EID) i 2008, klinisk forløp hos 185 artesunatbehandlede pasienter i Europeisk (TropNetEurope) studie i Clinical Infectious Diseases i 2015, samt publikasjoner om hemolyse som bivirkning av artesunat i EID i 2011. Forfattet veilederen om malaria behandling i Helsedirektoratets nasjonale retningslinje for bruk av antibiotika i sykehus, samt kunnskapsoppsummering og behandlingsanbefaling for malaria i Tidsskriftet for den norske legeforening i 2012.
Er det klinisk behov for metoden?	Ja
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Som overlege ved infeksjonsseksjonen på Haukeland involvert i behandling av alle pasienter innlagt med malaria siden 2005.
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Artesunat har siste tiår siden RCTene i Asia og Afrika vært førstevalg for behandling av alvorlig malaria og er innlemmet i norske og internasjonale behandlingsretningslinjer
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Det er publisert to store randomiserte studier i Asia og Afrika blant voksne og barn, som viser 20% bedre overlevelse ved artesunat for alvorlig malaria sammenliknet med kinin. Andre malaria-medikamenter enn artemisinin og kinin er ikke aktuelt for

	behandling av alvorlig malaria pga resistens eller mangelfull effekt. Det er ikke publisert RCTer i ikke-endemiske land, men flere observasjonsstudier som viser effekt og sikkerhet ved artesunatbehandling. WHO guidelines for treatment of malaria 2015 oppsummerer kunnskap og anbefaler artesunat som førstevalg ved alvorlig malaria i endemiske og ikke-endemiske områder.
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Det eneste alternativ til intravenøs artesunat ved alvorlig malaria er det kinin, som anbefales hvis artesunat ikke er tilgjengelig, eller artemeter som er et fettløselig artemisininderivat som settes intramuskulært og har langsommere innsettende effekt enn artesunat. Kinin har virker ikke på tidlige ringformer slik artesunat gjør og har potensielt livstruende bivirkninger i form av forlenget QT tide/arrytmifare og hypoglykemi.
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Vi har hatt erfaring med bivirkning av artesunat i form av hemolytisk anemi som oppstår ca 2-4 uker etter behandling. Det har ikke vært fatale tilfeller, men behov for blodtransfusjon. Det er publisert observasjonsstudier i Europa som også viser dette. Denne bivirkningen er lite studert i malaria endemiske områder, og mekanismen ikke avklart.

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Kristine Mørch	Overlege infeksjonsseksjonen. Leder Nasjonal kompetansetjeneste for tropiske infeksjonssykdommer. Førsteamanuensis.	Haukeland universitetssykehus. Universitetet i Bergen.

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

Metodevurdering anbefales

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_063

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 1.6.2021 NEI ☐

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

Ny MT, kjent virkestoff, definert som orphan drug og gis intravenøst

Saksnummer 107-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_064 Remdesivir (Veklury) til behandling av covid-19 hos voksne pasienter som ikke har behov for oksygenbehandling (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Indikasjonsutvidelse. Har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos EMA.
- Legemiddelform: Infusjon.
- Remdesivir er et antiviralt legemiddel som virker ved å hemme SARS-CoV-2 RNA-avhengig RNA-polymerase. Dette resulterer i forsinket virusreplikasjon.
- Pasientgrunnlaget for behandling med remdesivir i Norge er usikkert.
- Remdesivir er godkjent av EMA til behandling av covid-19 hos pasienter med pneumoni som trenger oksygenbehandling (jf. ID2020_052), men WHO anbefaler ikke bruk av legemiddelet.
- Klinikerinnspill til tidligere metodevarsel om remdesivir ([ID2020_052](#)) pekte i retning av at legemiddelet trolig bare er aktuelt innenfor kliniske studier. Det ble ikke bestilt metodevurdering av denne indikasjonen.
- Det er identifisert to kliniske fase III-studier som begge er avsluttet.
- Statens legemiddelverk foreslår ingen metodevurdering.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

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

Helse Vest RHF:

Faglig innspill: Det er ikke klinisk behov for metoden og den bør ikke prioriteres for metodevurdering. Med den dokumentasjonen som foreligger er nytteverdien svært usikker. Hvis det skulle vise seg å være en effekt av remdesivir hos denne gruppen, så er den trolig svært liten sett i forhold til ressursbruken (intravenøs behandling som må gis tidlig i forløpet). Behandlingsalternativ: Utover støttebehandling, så er det først og fremst monoklonale antistoffer og konvalesensplasma som har vist effekt hos denne gruppen, dvs. ved behandling tidlig i forløpet hos pasienter uten oksygenbehov. Hos pasienter med respirasjonssvikt er glukokortikoider og tocilizumab behandlinger med dokumentert effekt.

Samlet vurdering / anbefaling: Metodevurdering anbefales ikke.

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 nasjonale faglige retningslinjer påvirkes. Helsedirektoratet ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret er plassert hos RHF-ene fra 1.6.2021. Gis intravenøst på sykehus, indikasjonsutvidelse.

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Remdesivir (Veklury) til behandling av COVID-19 hos voksne pasienter som ikke trenger oksygenbehandling.

1.1 Oppsummering*

Metoden omfatter ei indikasjonsutviding. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) (6).

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: NA
Virkestoffnavn: Remdesivir
Handelsnavn: Veklury
Legemiddelform: Infusjon
MT-søkar/innehavar: Gilead Sciences (9)

1.3 Metodetype

- ☒ Legemiddel
☐ Anna: *diagnostikk/testar/medisinsk utstyr, prosedyre/organisatoriske tiltak*
- #### 1.4 Tag (merknad)
- ☐ Vaksine
☐ Genterapi
☐ Medisinsk stråling
☐ Companion diagnostics
☐ Anna:

1.5 Finansieringsansvar

- ☒ Specialisthelsetenesta
☐ Folketrygd: blåresept
☐ Kommune
☐ Anna:

1.6 Fagområde

Infeksjonssjukdommar

1.7 Bestillingsanbefaling

- Metodevurderingar**
☐ Fullstendig metodevurdering
☐ Hurtig metodevurdering (CUA)
☐ Forenkla vurdering
☐ Avvente bestilling
☒ Inga metodevurdering
Kommentar:

1.8 Relevante vurderingselement for en metodevurdering

- ☐ Klinisk effekt relativ til komparator
☐ Sikkerheit relativ til komparator
☐ Kostnader / Ressursbruk
☐ Kostnadseffektivitet
Kommentar:
- ☐ Juridiske konsekvensar
☐ Etske vurderingar
☐ Organisatoriske konsekvensar
☐ Anna

Folkehelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarsling. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helseteneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Eit metodevarsel er ikkje ei vurdering av metoden. MedNytt er Folkehelseinstituttet sin publiseringsplattform for metodevarsel. Metodevarsel som skal bli vurderte på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetenesta blir publiserte på nyemetoder.no. For meir informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsel og korleis desse blir brukt, sjå [Om MedNytt](https://om.mednytt.no).

2. Skildring av metoden

Skildring av sjukdom og pasientgrunnlag

Koronaviruset SARS-Cov-2 er årsak til luftvegssjukdommen covid-19 (coronavirus disease 2019). Viruset er svært smittsamt og smitter hovudsakleg via drope- og kontaktsmitte. Sidan viruset blei oppdaga har fleire ulike mutasjonar med ulik virulens og alvorsgrad blitt kjend (1). Inkubasjonstida (tida frå ein er smitta til sjukdommen gir symptom) er vanlegvis 4-5 dagar. Nokre personar, særleg barn og yngre vaksne, kan ha covid-19 utan å utvikle symptom, men dei fleste sjuke får milde luftvegsymptom som går over utan behov for behandling i løpet av ein til to veker. Etter 4-7 dagar med milde symptom får nokre lungebetennelse (pneumoni) med tung pust, forverring av hoste og stigande feber. Ein del har behov for å bli innlagde på sjukehus. Hos nokre blir symptoma så alvorlege at dei får behov for intensivbehandling over lengre tid. Ein kan sjå forskjellige komplikasjonar ved alvorleg covid-19, mellom anna lungeskade, hjarte-karsjukdom og koagulasjonsforstyringar. Dødsfall førekjem blant nokre av dei som blir alvorleg sjuke. Informasjon om risikofaktorar for å få alvorleg sjukdom er avgrensa, men innlegging på sjukehus, intensivbehandling og dødsfall er vanlegare hos eldre og personar med underliggende sjukdommar (1).

Pasientgrunnlaget for behandling med remdesivir til behandling av pasientar som ikkje treng oksygenbehandling i Noreg er forbunden med stor uvisse. Frå mars 2020 til mars 2021 har totalt om lag 3300 norske pasientar blitt lagt inn på norske sjukehus grunna covid-19, 621 av desse på intensivavdeling (2). Kor mange pasientar med covid-19 som vil kunne vere aktuelle for remdesivirbehandling vil i stor grad avhenge av den vidare smittesituasjonen for SARS-Cov-2, samt framtidige effekt- og sikkerheitsdata for legemiddelet. Jamfør innspel frå norske klinikarar i samband med tidlegare metodevarsel for remdesivir, er bruk av remdesivir truleg berre aktuelt innanfor rammene av kliniske studiar (3).

Dagens behandling

For pasientar med covid-19-sjukdom og pneumoni er den generelle behandlinga febernedssettande medikament og oksygentilførsel ved behov, samt intravenøs væskebehandling ved behov. I tillegg kan også mellom anna behandling med med blodfortynnande medikament, antibiotika og kortikosteroidar vere aktuelt (4). Remdesivir er i dag godkjend av EMA til bruk hos pasientar med pneumoni som treng oksygenbehandling, men WHO anbefaler ikkje bruk av legemiddelet (5).

Verknadsmekanisme	Remdesivir er eit antiviralt legemiddel som verkar ved å hemme SARS-CoV-2 RNA-avhengig RNA-polymerase. Dette resulterer i forsinka virusreplikasjon (9).
Tidligare godkjent indikasjon	Behandling av koronavirussykdom 2019 (covid-19) hos vaksne og ungdom (frå 12 år, som veier minst 40 kg) med pneumoni som krev oksygenbehandling (9).
Mogeleg indikasjon	Behandling av covid-19 hos vaksne pasientar som ikkje treng oksygenbehandling (6).
Kommentar frå FHI ved Companion Diagnostics	☐ Metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis) ☒ Metoden vil ikkje medføre bruk av ny diagnostisk metode (allereie etablert diagnostisk praksis) ☐ Det er på nåverande tidspunkt ikkje klart om metoden vil føre til bruk av ny diagnostisk metode Kommentar frå FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studiar

Det føreligg klinisk dokumentasjon i form av minst to kliniske, kontrollerte studiar.

Populasjon (n= tal på deltakarar)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovudutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultat
Hospitaliserte pasientar med moderat covid-19-pneumoni (n=584)	Remdesivir 10 eller 5 dagars behandling	Standardbehandling	Klinisk status dag 11	NCT04292730 , fase 3.	Avslutta, publikasjon føreligg
Hospitaliserte pasientar med covid-19-pneumoni (n=1062, n=120 med mild/moderat sjukdom)	Remdesivir 200 mg i.v. d1, etterfølgd av remdesivir 100 mg i.v. i opptil 9 d	Placebo	Tid til klinisk forbetring innan 28 dagar etter randomisering (skrive ut frå sjukehus eller hospitalisert utan trong til oksygenbehandling)	NCT04280705 (ACTT Study), fase	Avslutta, publikasjon føreligg

3.2 Metodevurderingar og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Ingen relevante identifisert
Metodevurdering / systematiske oversikter - internasjonalt -	- Det finst fleire relevante internasjonale systematiske oversikter (7, 8) - Det finst ei metodevurdering frå det europeiske nettverket for metodevurdering, EUnetHTA (PTRCR15 – remdesivir for the treatment of COVID-19. First update, December 2020 . EUnetHTA;2020.)
Metodevarsel	- Det finst minst eit relevant metodevarsel (ID2020_052 Remdesivir (Veklury)).

4. Referansar

1. Fakta om koronaviruset SARS-CoV-2 og sjukdommen covid-19: Folkehelseinstituttet. [oppdatert 11. februar 2021]. Tilgjengeleg frå: <https://www.fhi.no/nettpub/coronavirus/fakta-og-kunnskap-om-covid-19/fakta-om-koronavirus-coronavirus-2019-ncov/?term=&h=1>
2. Statistikk om koronavirus og covid-19. Folkehelseinstituttet. [oppdatert 25. mars 2021]. Tilgjengeleg frå: <https://www.fhi.no/sv/smittsomme-sykdommer/corona/dags--og-ukerapporter/dags--og-ukerapporter-om-koronavirus/#ukesrapporter-og-eldre-dagsrapporter-for-nedlasting>
3. Innspill til Bestillerforum RHF 31. august 2020, Metodevarsel «Remdesivir til behandling av COVID-19». Intensivavdeling Rikshospitalet ved Akuttklinikken Oslo Universitetssykehus. [oppdatert 8. juli 2020]. Tilgjengeleg frå: https://nyemetoder.no/Documents/Innspillsskjema/Sak%20126-20%20ID2020_052%20Innspill%20til%20Bestillerforum%20RHF%20fra%20Intensivavdeling%20OUS.pdf
4. COVID-19 Clinical management: living guidance. Verdas helseorganisasjon. [oppdatert 25. januar 2021]. Tilgjengeleg frå: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-1>
5. WHO recommends against the use of remdesivir in COVID-19 patients. Verdas helseorganisasjon. [oppdatert 20. november 2020]. Tilgjengeleg frå: <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/who-recommends-against-the-use-of-remdesivir-in-covid-19-patients>
6. EMA starts evaluating use of Veklury in COVID-19 patients not requiring supplemental oxygen. European medicines agency. [oppdatert 23. februar 2021]. Tilgjengeleg frå: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-starts-evaluating-use-veklury-covid-19-patients-not-requiring-supplemental-oxygen>
7. Kaka AS, MacDonald R, Greer N, Vela K, Duan-Porter W, Obley A, Wilt TJ. [Major Update: Remdesivir for Adults With COVID-19 : A Living Systematic Review and Meta-analysis for the American College of Physicians Practice Points](#). Ann Intern Med. 2021 Feb 9:M20-8148.
8. Reddy Vegivinti CT, Pederson JM, Saravu K, Gupta N, Barrett A, Davis AR, Kallmes KM, Evanson KW. [Remdesivir therapy in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials](#). Ann Med Surg (Lond). 2021 Jan 6;62:43-48.
9. Veklury: EPAR – Preparatomtale, European Medicines Agency [oppdatert 22. Desember 2020]. Tilgjengeligg frå: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veklury-epar-product-information_no.pdf

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringar gjort i dokument
23.04.2021	Laga metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endra dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endra status for metoden

Eit metodevarsel er ei kort skildring av ein legemiddelindikasjon (metode) på eit tidleg tidspunkt, og blir ikkje oppdatert regelmessig. Det kan tilkome endringar i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringar, sjå [Legemiddelsøk.no](#). Vel «endre søkeinnstillingane dine» for å inkludere ikkje-marknadsførte legemiddel.

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_064 Remdesivir (Veklury) til behandling av covid-19 hos voksne pasienter som ikke har behov for oksygenbehandling	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	God kunnskap
Er det klinisk behov for metoden?	Nei
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Ingen
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Nei
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Nei. Med den dokumentasjonen som foreligger er nytteverdien svært usikker. Hvis det skulle vise seg å være en effekt av remdesivir hos denne gruppen (covid-19 uten behov for oksygen), så er den trolig svært liten sett i forhold til ressursbruken (intravenøs behandling som må gis tidlig i forløpet).
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Utover støttebehandling, så er det først og fremst monoklonale antistoffer og konvalesensplasma som har vist effekt hos denne gruppen, dvs. ved behandling tidlig i forløpet hos pasienter uten oksygenbehov. Hos pasienter med respirasjonssvikt er glukokortikoider og tocilizumab behandlinger med dokumentert effekt.
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Trond Bruun	Seksjonsoverlege	Seksjon for infeksjonssjukdommar, Medisinsk klinikk, Haukeland universitetssjukehus

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

Metodevurdering anbefales ikke

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_064

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 1.6.2021 NEI ☐

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

Gis intravenøst på sykehus, indikasjonsutvidelse

Saksnummer 108-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_065 Lona pegsomatropin til behandling av veksthormonmangel hos barn (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Nytt virkestoff. Foreløpig ikke MT i Norge eller EU, under vurdering hos EMA.
- Tilkjent orphan drug designation.
- Legemiddelform: Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.
- Veksthormonmangel fører til at man får nedsatt muskelmasse og økt mengde kroppsfett. Gradvis utvikler man muskelsvekkelse, nedsatt energi og i noen tilfeller en unormal tretthet.
- Lona pegsomatropin er et 'prodrug' av somatropin (humant veksthormon), som omdannes til somatropin i kroppen. Somatropin er festet til polyetylen glykol (PEG). Festet mellom de to forventes å brytes ned gradvis, og da vil somatropin frigjøres over en lengre periode og man kan klare seg med færre injeksjoner enn andre veksthormoner
- EMA anslår at ca. 4 av 10 000 personer i EU har veksthormonmangel.
- Usikkert hvor mange norske pasienter som vil være aktuelle for metoden.
- Identifisert tre kliniske studier. To er avsluttet og en er pågående, forventet ferdig des. 2021.
- Legemiddelverket foreslår forenklet metodevurdering.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF (hele innspillet vedlagt):

Faglig innspill: Ingen barn/ungdom som per i dag behandles med veksthormon administrert 1 gang ukentlig. Daglige veksthormoninjeksjoner tolereres relativt bra hos denne gruppen, men hos enkelte barn kan stikkevegring indikere at en ukentlig dose vil være gunstig. Viktig å gå nøye gjennom eventuelle langtids effekter som kan komme av modifisert veksthormon. Denne metoden bør prioriteres for metodevurdering og det er sannsynlig at det finnes nok publisert kunnskap om metoden.

Samlet vurdering: Metodevurdering er ønskelig, men forutsatt tilgjengelig informasjon (ennå ikke EMA godkjent for barn)

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF (hele innspillet vedlagt):

Faglig innspill: Det er klinisk behov for metoden og vil kunne forenkle behandlingen med ukentlige i stedet for daglige injeksjoner. Aktuelle preparater som brukes pr i dag er Norditropin NordiFlex i tråd med retningslinje fra Sykehusinnkjøp. I tillegg er det noe bruk av Saizen og Genotropin.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

NYE METODER

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale retningslinjer påvirkes. Ser behov for en forenklet metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plasseres hos RHF-ene 01.06.2021.

Metodevarsel			
1. Status og oppsummering			
Lonapegsomatropin til behandling av veksthormonmangel hos barn			
1.1 Oppsummering*			
Metoden omfatter et nytt virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (1,2).			
1.2 Kort om metoden	1.3 Metodetype	1.5 Finansieringsansvar	1.6 Fagområde
ATC-kode: H01A Virkestoffnavn: Lonapegsomatropin Handelsnavn: NA Legemiddelform: Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning MT-søker/innehaver: Ascendis Pharma Endocrinology Division A/S (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:	Endokrine sykdommer
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 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](#).

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Veksthormonmangel er en sykdom som skyldes at pasienten produserer mindre veksthormon enn normalt. Veksthormon blir dannet i hypofysen og virker inn på stoffskiftet, muskler, sinnsstemning og lengdevekst. Både hos barn og voksne fører mangel på veksthormon til at de får nedsatt muskelmasse og økt mengde kroppsfett. Gradvis utvikler man muskelsvekkelse, nedsatt energi og i noen tilfeller en unormal tretthet. På litt lengre sikt kan sykdommen føre til tidlig åreforkalkning.

I sjeldne tilfeller er sykdommen medfødt, oftest på grunn av såkalte mutasjoner i arveanlegget. Det mest vanlige er at man utvikler sykdommen hvis man har en betennelse eller svulster nær hypofysen (3). Mistanke om veksthormonmangel hos barn må utredes videre med blodprøver eller blant annet endokrinologiske tester (4).

EMA anslår at ca. 4 av 10 000 personer i EU har veksthormonmangel (2). Det er usikkert hvor mange norske pasienter som vil være aktuell for metoden.

Dagens behandling

Behandling av veksthormonmangel avhenger av hva som er årsaken. Hvis det er endokrinologiske årsaker behandles det ved daglige injeksjoner av veksthormoner under huden. Veksthormon fra hypofysen fra friske personer frigis ofte i løpet av natten og det er derfor best å foreta injeksjon om kvelden (2).

Virkningsmekanisme	Lonapegsomatropin er et 'prodrug' av somatropin (humant veksthormon), som omdannes til somatropin i kroppen. Somatropin er festet til polyetylenglykol (PEG). Festet mellom de to forventes å brytes ned gradvis, og da vil somatropin frigjøres over en lengre periode og man kan klare seg med færre injeksjoner enn andre veksthormoner (2).
Tidligere godkjent indikasjon	NA
Mulig indikasjon	Til behandling av veksthormonmangel hos barn (1, 5).
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
Barn mellom 3 og 12 år diagnostisert med GHD i Tanner stadie 1 (n=161)	En ukentlig injeksjon av lonapegsomatropin,	Daglig injeksjon av genotropin	Årlig lengdevekst	NCT02781727 , Fase 3 - åpen	Avsluttet
Barn mellom 6 måneder og 17 år diagnostisert med GHD (Growth Hormone Deficiency) (n=146)	En ukentlig injeksjon av TransCon hGH	Ingen	Forekomst av behandlingsrelaterte bivirkninger	NCT03305016 , Fase 3 - åpen	Avsluttet
Barn mellom 1 og 18 år som tidligere har gjennomført en tidligere fase 3 med lonapegsomatropin (n=300)	En ukentlig injeksjon av TransCon hGH	Ingen	Forekomst av behandlingsrelaterte bivirkninger	NCT03344458 , Fase 3 - åpen	Pågående, desember 2021

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	Annen behandlingsmetode som omfatter lignende indikasjon (veksthormonmangel hos voksne) er til nasjonal metodevurdering (for status se NyeMetoder ID2020_028). I tillegg er en metode for diagnostisering av veksthormonmangel hos voksne til nasjonal vurdering (for status se NyeMetoder ID2018_046).
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	Ingen relevante identifisert
Metodevarsel	Ingen relevante identifisert

4. Referanser

- (1) Committee for medicinal products for human use (CHMP) - Agenda for the meeting on 25-29 January 2021. European Medicines Agency, EMA. Tilgjengelig fra <https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-25-29-january-2021-meeting.pdf>
- (2) European Medicines Agency, EMA. Hentet 16.03.2021, fra <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3192213>
- (3) Felleskatalogen (01.09.2015). Hentet 23.03.2021, fra <https://www.felleskatalogen.no/medisin/sykdom/mangel-veksthormon>
- (4) Helsebiblioteket (2019), Hentet 23.03.2021, fra <https://www.helsebiblioteket.no/pediatriveiledere?key=144404&menuitemkeylev1=5962&menuitemkeylev2=5964>
- (5) Ascendis Pharma A/S Submits Marketing Authorisation Application (MAA) to the European Medicines Agency (EMA) for TransCon™ hGH, Bloomberg [08.09.2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.bloomberg.com/press-releases/2020-09-08/ascendis-pharma-a-s-submits-marketing-authorisation-application-maa-to-the-european-medicines-agency-ema-for-transcon-hgh>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
23.04.2021	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://www.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 for nye metoder med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på. Innspillene blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum for nye metoder som også blir publisert på nyemetoder.no.

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

Metode ID2021_065 Lonapegsomatropin til behandling av veksthormonmangel hos barn	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Per i dag er det ingen barn og ungdommer som behandles med veksthormon administrert 1 gang ukentlig. Norge har deltatt i studier, men det er uklart om det faktisk ble rekruttert barn til studiene.
Er det klinisk behov for metoden?	Behandling med daglige veksthormoninjeksjoner tolereres relativt bra hos barn og ungdom. Hos enkelte barn kan stikkevegring indikere at en ukentlig dose vil være gunstig. Det har også vist seg at compliance ved daglige injeksjoner kan være dårlig. Her kan en tenke seg at ukentlige injeksjoner vil være gunstig. Samtidig er det viktig å gå nøye gjennom eventuelle langtidseffekter som kan komme av modifisert veksthormon.
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Ved barne- og ungdomsklinikken, Haukeland Universitetssjukehus behandles og følges flere barn og ungdom med veksthormon mangel. Klinikken foretar også utredning som er nødvendig i forkant av oppstart behandling. Vi har dermed god erfaring med pasientgruppen og behandlingen som finnes pr i dag.
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Denne metoden bør prioriteres, men først når den har fått godkjent indikasjon for barn hos EMA.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Det er sannsynlig at det finnes nok publisert kunnskap om metoden. Men dokumentasjon og godkjenning fra EMA mangler.

Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Sogroya, INN-somapacitan (europa.eu) (hos voksne) I tillegg finnes det en rekke produkter som er under utvikling hvor av et har godkjenning i Kina (Jintrolong). Long-Acting Growth Hormone Preparations – Current Status and Future Considerations (nih.gov)
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Bruk av modifisert veksthormon reiser en del spørsmål knyttet til faren for nye bivirkninger som kan komme over tid og som ikke vil kunne oppdages gjennom fase 1-3 studiene.

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Henrik Underthun Irgens	Overlege	Barne- og ungdomsklinikken Haukeland Universitetssjukehus

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

Det synes som om metodevurdering er ønskelig, men forutsatt tilgjengelig informasjon (ennå ikke EMA godkjent for barn)
--

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2020_065: <i>Lona pegsomatropin</i>	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Som endokrinolog arbeidet med diagnostikk og behandling av pasienter med partiell eller komplett veksthormonmangel fra 1998. På poliklinikken følges til en hver tid mellom 250 og 300 pasienter som får veksthormonbehandling som består i daglig subcutane injeksjoner med VH
Er det klinisk behov for metoden?	Ja, behandlingen vil kunne forenkles med ukentlig i stedet for daglige injeksjoner
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Ingen konkret erfaring, da pasienter tilknyttet OUS ikke har deltatt i utprøving
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Ja, fordi behandlingen vil bli vesentlig forenklet for pasienter med langvarig – for noen pasienter – livsvarig behov for veksthormonbehandling
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Det har jeg ikke oversikt over
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Aktuelle preparater som brukes pr i dag er Norditropin NordiFlex i tråd med retningslinje fra Sykehusinnkjøp. I tillegg er det noe bruk av Saizen og Genotropin
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Ikke som jeg vet om

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Hilde Johanne Bjørndalen	Overlege, fagenhetsleder endokrinologi og diabetes	Barneavdelingen, Oslo Universitetssykehus
Samlet vurdering/prioritering (fylles ut av RHF-koordinator):		

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_065

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 1.6.2021 NEI ☐

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

Nytt virkestoff, definert som orphan drug, gis som SC injeksjon

Saksnummer 109-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_066 Lorlatinib (Lorviqua) til behandling av voksne pasienter med ALK-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) som ikke tidligere er behandlet med en ALK-hemmer (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Indikasjonsutvidelse. Foreløpig ikke MT i Norge eller EU, under vurdering hos EMA. Godkjent av FDA (USA) mars 2021.
- Legemiddelform: tablett.
- NSCLC utgjør ca. 85 % av alle lungekrefttilfellene. ALK-positiv pasienter utgjør ca. 3-7 % av NSCLC-pasientene.
- Lorlatinib er en ALK-tyrosinkinasehemmer.
- Dagens behandling: ved påvist ALK-translokasjon anbefales tyrosin kinase inhibitor (TKI)-behandling med alektinib i førstelinje, inntil progresjon. Dersom crizotinib er gitt i førstelinje, kan TKI-behandling med certinib eller brigatinib gis.
- Metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis).
- Folkehelseinstituttet (FHI) kommenterer at behandling med lorlatinib krever positivt ALK-uttrykk for å ha effekt. Videre kommenterer FHI at FDA har godkjent VENTANA ALK (D5F5) CDx Assay som companion diagnostics til lorlatinib ved ikke-småcellet lungekreft. I tillegg finnes Vysis ALK Break Apart FISH Probe Kit som også er FDA-godkjent assay for andre ALK-tyrosinkinasehemmere.
- Det er identifisert en klinisk fase III studie som er estimert ferdig februar 2024. Foreløpige resultater er levert mars 2021.
- Legemiddelverket foreslår en hurtig metodevurdering.

Innspill fra legemiddelfirma Pfizer (innspillet er vedlagt):

- Pfizer er MT-innehaver.
- Denne indikasjonen vil gjelde førstelinjebehandling. Lorlatinib er fra før innvilget refusjon i andre- og senere linjer fra 15. januar 2021.
- Foreslår forenklet metodevurdering løp B med relativ effektvurdering mot alektinib eller brigatinib. Begrunnelsen for dette er at Alektinib er SoC i førstelinjebehandling for ALK-positiv NSCLC pasienter i dag. Brigatinib (Alunbrig) ble innført til førstelinjebehandling av ALK-positiv avansert NSCLC 15.02.2021. Det ble gjort en relativ effektvurdering i løp B for brigatinib mot alektinib.
- I fase III studien (CROWN) ble lorlatinib sammenlignet med crizotinib. I forhold til dagens behandling i Norge bør det gjøres en indirekte sammenligning mot alektinib eller brigatinib. Ingen eller minimal budsjettvirkning er forventet. Budsjettvirkning eller kostnadseffektivitetsanalyse er ikke inkludert i løp B.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

NYE METODER

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF (hele innspillet vedlagt):

Faglig innspill: Det er klinisk behov for metoden og bør prioriteres for metodevurdering da pasientgruppen generelt har dårlig prognose og det er et udekket behov i dag. Pågående fase-III-studie indikerer at lorlatinib gir høyere responsrater, lengre progresjonsfri overlevelse, og langt bedre kranial sykdomskontroll enn krizotinib. Riktignok er komparatoren i studien krizotinib, mens vi i klinisk praksis i dag anvender alectinib eller brigatinib. Forskjellene er likevel store, og det kan vurderes å gjøre indirekte sammenlikninger mot brigatinib/alectinib. Angående companion diagnostic så har ALK-translokasjon vært etterlevd rutine i noen år allerede. Valg av metode er riktignok ikke statisk, men det er ikke gitt at denne aktuelle metoden tilsier ny diagnostisk praksis

Samlet vurdering: Metodevurdering støttes.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF (hele innspillet vedlagt):

Faglig innspill: Det er klinisk behov for metoden fordi det er rapportert at lorlatinib kan være virksom tross tilstedeværelse av resistens i en sekundær punktmutasjon; G1202R. Usikkert om det foreligger nok klinisk dokumentasjon da fase 3 studien som foreligger er kjørt mot Crizotinib som ikke lenger er anbefalt 1 linje behandling.

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 hurtig metodevurdering. Det er ikke behov for innføring av ny diagnostisk metode - dagens ALK-testing vil være tilstrekkelig. Lorlatinib har en bivirkningsprofil (og foreløpige effektdata) som gjør det lite sannsynlig at dette preparatet skal sidestilles med alectinib og brigatinib som førstelinjebehandling.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 01.08.2018.

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Lorlatinib (Lorviqua) til behandling av voksne pasienter med ALK-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) som ikke tidligere er behandlet med en ALK-hemmer

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). US Food and Drug Administration (FDA) godkjente metoden i USA i mars 2021 (1)(6).

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: L01XE44

Virkestoffnavn:
Lorlatinib

Handelsnavn: Lorviqua

Legemiddelform:
Tablett

MT-søker/innehaver:
Pfizer (2)(7)

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

Kreftsykdommer;
lungekreft

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
☐ Etiske 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](#).

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Lungekreft er den nest vanligste kreftformen i Norge, mens det på verdensbasis er den mest utbredte kreftformen. NSCLC utgjør ca. 85 % av alle lungekrefttilfellene. En liten undergruppe av disse pasientene igjen får påvist en ALK-translokasjon, noe som resulterer i et fusjonsprotein (som oftest EML4-ALK) som virker som et onkogen og gir økt celledeling, vekst, infiltrasjon og metastasering. Denne undergruppen av ALK-positive pasienter utgjør ca. 3-7 % av NSCLC-pasientene (3).

Dagens behandling

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom oppdatert i januar 2021 angir norske behandlingsanbefalinger (3). Ved påvist ALK-translokasjon anbefales tyrosin kinase inhibitor (TKI)-behandling med alektinib i førstelinje, inntil progresjon. Dersom krizotinib er gitt i førstelinje, kan TKI-behandling med certinib eller brigatinib gis.

Det foreligger et LIS-anbud for ALK-hemmere til behandling av lungekreft (4).

Virkningsmekanisme	Lorlatinib virker ved å hemme anaplastisk lymfom kinase (ALK) og c-ros-onkogen 1 (ROS1)-tyrosinkinase. Ved hemming av ALK reduseres økt vekst og spredning av kreftceller (2)(7).
Tidligere godkjent indikasjon	Monoterapi til behandling av voksne pasienter med anaplastisk lymfomkinase (ALK)-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) der sykdommen har progrediert etter: • alektinib eller ceritinib som første behandling med ALK-tyrosinkinasehemmer (TKI) eller • krizotinib og minst én annen ALK-TKI (7).
Mulig indikasjon	Indikasjonsutvidelse til å omfatte behandling av voksne pasienter med anaplastisk lymfomkinase (ALK)-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) som ikke tidligere er behandlet med en ALK-hemmer (1, 6).
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: Lorlatinib er en ALK-tyrosinkinasehemmer; behandling med lorlatinib krever positivt ALK-uttrykk for å ha effekt. FDA har godkjent VENTANA ALK (D5F5) CDx Assay som companion diagnostics til lorlatinib ved ikke-småcellet lungekreft. I tillegg finnes Vysis ALK Break Apart FISH Probe Kit som også er FDA-godkjent assay for andre ALK-tyrosinkinasehemmere.

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst en randomisert, kontrollert klinisk studie.

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne over 18 år med bekreftet lokalavansert eller metastatisk ALK-positiv ikke-småcellet lungekreft (N=280)	Lorlatinib 100 mg (4 x 25 mg) tabletter peroralt en gang daglig kontinuerlig	Aktiv komparator, krizotinib 250 mg (1 x 250 mg) kapsler peroralt 2 ganger daglig kontinuerlig	Primærmål: Progresjonsfri overlevelse Sekundærmål: Totaloverlevelse m. fl.	NCT03052608 Fase III Åpen randomisert studie.	Februar 2024 (Foreløpige resultater er levert i mars 2021)

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - <i>nasjonalt/lokalt</i> -	- Metoden, men med en annen indikasjon/andre indikasjoner er foreslått til nasjonal vurdering. Det er også foreslått andre metoder som omfatter liknende indikasjoner. For status se NyeMetoder ID2019_092 Brigatinib (Alunbrig) , ID2017_041 Crizotinib (Xalkori) , ID2017_064 Alectinib (Alecensa) , ID2018_092 Lorlatinib (Lorviqua) .
Metodevurdering / systematiske oversikt - <i>internasjonalt</i> -	- Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (5).
Metodevarsel	- Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel (1).

4. Referanser

1. Lorlatinib: Lorviqua (EU), Lorbrena (US) - ALK-positive, metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) - first-line [nettdokument]. Specialist Pharmacy Service, NHS. [oppdatert 05. mars 2021; lest 10. mars 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/lorlatinib/> [
2. EPAR - Lorviqua. Tilgjengelig fra: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lorviqua>
3. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom. PUBLIKASJONSNUMMER: IS-2970. Helsedirektoratet. [oppdatert Januar 2021] Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/lungekreft-mesoteliom-og-thymom-handlingsprogram>
4. LIS ANBEFALINGER FOR ONKOLOGISKE OG KOLONISTIMULERENDE LEGEMIDLER 01.04.2020-31.03.2021. SYKEHUSINNKJØP. Tilgjengelig fra: [https://sykehusinnkjop.no/Documents/Legemidler/Avtaler%20og%20anbefalinger/2020/Anbefalinger%20for%20onkologi%20\(LIS%202007\),%20rituksimab%20\(LIS%202017\)%20og%20kolonistimulerende%20legemidler%20\(LIS%202010\).pdf](https://sykehusinnkjop.no/Documents/Legemidler/Avtaler%20og%20anbefalinger/2020/Anbefalinger%20for%20onkologi%20(LIS%202007),%20rituksimab%20(LIS%202017)%20og%20kolonistimulerende%20legemidler%20(LIS%202010).pdf)
5. Lorlatinib for untreated ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer (ID3896) [nettdokument]. London: National Institute for Health and Care Excellence. Proposed (GID-TA10812). [oppdatert; lest 10. mars 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/proposed/gid-ta10812>
6. Committee for medicinal products for human use (CHMP) - Agenda for the meeting on 22-25 February 2021, European Medicines Agency [oppdatert 22.02.2021]. Tilgjengelig fra: [Publication Agenda CHMP 22-25 February 2021 \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lorviqua-epar-product-information_no.pdf)
7. Lorviqua: EPAR – preparatomtale, European Medicines Agency [oppdatert 28.01.2021]. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lorviqua-epar-product-information_no.pdf

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
23.04.2021	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_066
Metodens tittel:	Lorlatinib (Lorviqua) til behandling av voksne pasienter med ALK-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) som ikke tidligere er behandlet med en ALK-hemmer.

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

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Navn	Maria Kvamme
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Pfizer
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	Maria.kvamme@pfizer.com / 93083221

3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)
Lorlatinib virker ved å hemme anaplastisk lymfom kinase (ALK) og ROS1 reseptor tyrosin kinaser og på den måten indusere celledød og hindre økt vekst av kreftceller. Den nye metoden er rettet mot ALK-positiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC), og vil være førstelinjebehandling. Lorlatinib fikk innvilget refusjon i andre- og senere linjer fra 15.januar 2021. Vi foreslår løp B – relativ effektvurdering mot alektinib eller brigatinib. Begrunnelse: Alektinib er SoC i førstelinjebehandling for ALK-positive NSCLC pasienter i dag. Brigatinib (Alunbrig) ble innført til førstelinjebehandling av ALK-positiv avansert NSCLC 15.02.2021. Det ble gjort en relativ effektvurdering i løp B for brigatinib mot alektinib. I fase III studien (CROWN) ble lorlatinib sammenlignet med crizotinib. I forhold til dagens behandling i Norge bør det gjøres en indirekte sammenligning mot alektinib eller brigatinib.

Ingen eller minimal budsjettvirkning er forventet. Budsjettvirkning eller kostnadseffektivitetsanalyse er ikke inkludert i løp B. Løp B vil spare ressurser og tid med tanke på å utarbeide en kostnadseffektivitetsanalyse og en budsjettanalyse for både firma og Statens Legemiddelverk.

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, lorlatinib (Lorviqua) er innført til behandling av ALK-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) i andre – eller senere behandlingslinjer.

Fra hvilket tidspunkt har den vært i bruk: 15.januar 2021

Hvor er eventuelt metoden i bruk: Den er godkjent for refusjon av Beslutningsforum fra 15.januar i samtlige RHF.

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

Beskriv kortfattet: Pasientpopulasjonen vil være voksne med ALK-positiv, avansert NSCLC. Legemiddelverket har vurdert at 54 pasienter vil bruke Alecensa (alectinib) til førstelinjebehandling av ALK-positiv avansert NSCLC istedenfor Xalkori (crizotinib) <https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Alectinib%20-%20hurtig%20metodevurdering.pdf>. Ifølge reseptregisteret ble 55 pasienter behandlet med alectinib (Alecensa) i 2019.

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

Beskriv kortfattet: Alektinib er SoC i førstelinjebehandling for ALK-positive NSCLC pasienter i dag. Brigatinib (Alunbrig) ble innført til førstelinjebehandling av ALK-positiv avansert NSCLC 15.02.2021. Det ble gjort en relativ effektvurdering i løp B for brigatinib mot alektinib.

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:

Fra Crown studien (Phase III; ClinicalTrials.gov no.: NCT03052608): Andelen pasienter som var i live uten sykdomsprogresjon etter 12 måneder var 78% (95% konfidensintervall [KI], 70 til 84) i lorlatinib-gruppen og 39% (95% KI, 30 til 48) i crizotinib-gruppen (hazard ratio for sykdomsprogresjon eller død, 0,28; 95% KI, 0,19 til 0,41; P <0,001). En objektiv respons forekom i 76% (95% KI, 68 til 83) av pasientene i lorlatinib-gruppen og 58% (95% KI, 49 til 66) av de i crizotinib-gruppen; blant de med målbare hjernemetastaser hadde henholdsvis 82% (95% KI, 57 til 96) og 23% (95% KI, 5 til 54) intrakraniell respons, og 71% av pasientene som fikk lorlatinib hadde en intrakraniell komplett respons.
O=Primærmål fra CROWN Progresjonsfri overlevelse vurdert av en uavhengig blindet komite. Sekundærmål: Objektiv responsrate (ORR) og intrakraniell responsrate (ICORR).

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:
Se kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics i Metodevarsel LM035_2021.

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:
Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA). US Food and Drug Administration (FDA) godkjente metoden i USA i mars 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: Pfizer har økonomisk interesse i saken.

Innspill til Nye metoder

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

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

Metode ID2021_066 Lorlatinib (Lorviqua) til behandling av voksne pasienter med ALK-positiv lungekreft (NSCLC) som ikke tidligere er behandlet med en ALK-hemmer	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Kjenner til pågående studie i 1.linje.
Er det klinisk behov for metoden?	Pasientgruppen har generelt dårlig prognose og har et udekket behov i dag.
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Ingen, da vi hittil har brukt andre medikamenter for denne gruppen i 1.linje.
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Pågående fase-III-studie indikerer at lorlatinib gir høyere responsrater, lengre progresjonsfri overlevelse, og langt bedre kranial sykdomskontroll enn krizotinib. Riktignok er komparatoren i studien krizotinib, mens vi i klinisk praksis i dag anvender alectinib eller brigatinib. Forskjellene er likevel store, og det kan vurderes å gjøre indirekte sammenlikninger mot brigatinib/alectinib. Ved noenlunde likeverdige resultater kan det av ulike grunner være nyttig at det finnes flere medikamenter å velge gjennom, både på individnivå (bivirkningsulikheter) og på gruppenivå (priskonkurranse).
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Det foreligger publiserte RR- og PFS-data som er et relevant substitutt for OS-data, slik at metodevurdering bør overveies nå. Det vil ta veldig lang tid å vente på OS-data med relevante forskjeller for denne gruppen
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Det er flere medikamenter tilgjengelig i dag, herunder krizotinib, alectinib, brigatinib, ceritinib. Alectinib/brigatinib er i dag foretrukne preparater iht. Handlingsprogram.

Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	FHI-uttalelse angående «companion diagnostic» gir mistanke om manglende kjennskap til allerede etablerte utredningsrutiner. Testing for ALK-translokasjon har vært etterlevd rutine i noen år allerede. Valg av metode er riktignok ikke statisk, men det er ikke gitt at denne aktuelle metoden tilsier ny diagnostisk praksis. Jeg kunne gjerne tenke meg å motta litt mer informasjon om hvordan denne uttalelsen er fremkommet/begrunnet.
---	---

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Øystein Fløtten	Seksjonsoverlege	Helse Bergen HF

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

Metodevurdering anbefales, se ellers kommentarer om komparatorer og diagnostisk test som allerede benyttes.

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_066 Lorlatinib (Lorviqua) til behandling av voksne pasienter med ALK-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) som ikke tidligere er behandlet med en ALK-hemmer	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	liten
Er det klinisk behov for metoden?	ja
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	liten
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Ja. Fordi det er rapportert at Lorlatinib kan være virksomt tross tilstedeværelse av resistens i en sekundær punktmutasjon; G1202R.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Usikker, da den fase 3 studien som foreligger er kjørt mot Crizotinib som ikke lenger er anbefalt 1 linje behandling
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: Oslo 07.05.21

Navn	Stilling	Arbeidssted
Kjersti Hornslien	Seksjonsleder	Avdeling for Kreftbeh, Oslo Universitetssykehus

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

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_066

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjeseekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

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

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:

Lorlatinib er av Beslutningsforum innført til behandling av ALK-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) i andre- eller senere linjer (des. 2020). Det framkommer vel ikke av metodevarselet.

Det er ikke behov for innføring av ny diagnostisk metode - dagens ALK-testing vil være tilstrekkelig.

Lorlatinib har en bivirkningsprofil (og foreløpige effektdata) som gjør det lite sannsynlig at dette preparatet skal sidestilles med alektinib og brigatinib som førstelinjebehandling.

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 1.8.2018 NEI ☐

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

Indikasjonsutvidelse

Saksnummer 110-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_067 Evinacumab til behandling av homozygot familiær hyperkolesterolemi (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Nytt virkestoff. Foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men under vurdering hos EMA. Har MT i USA.
- Legemiddelform: intravenøs infusjon.
- Homozygot familiær hyperkolesterolemi (HoFH) er en arvelig og svært sjelden tilstand og rammer trolig rundt 1 per 1 million personer. Utvikler hjertesykdom svært tidlig.
- Antatt at sykdommen har en prevalens på 1 per 250 000 (info. fra legemiddelets rettighetshaver). Dette gir et anslag på ca. 21 pasienter i Norge. Fra nasjonalt kompetansesenter for FH er det i 2016 registrert 12 personer i Norge med den homozygote formen.
- Evinacumab er et monoklonalt antistoff.
- Identifisert en fase III studie som er ferdig og hvor resultater foreligger.
- Legemiddelverket foreslår hurtig metodevurdering.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF (hele innspillet vedlagt):

Faglig innspill: Innspill fra Lipidklinikken (nasjonalt behandlingssenter for denne pasientgruppen) som har erfaring med bruk av legemidlet i en klinisk legemiddelstudie (fase-2) for hyperkolesterolemi (men ikke homozygot familiær hyperkolesterolemi (HoFH)). Har lang erfaring med behandling av HoFH. Det er et klart behov for ytterligere behandlingsmetoder da tilstanden er vanskelig å behandle med dagens medisiner og metoder. I Norge er det nå 14 diagnostiserte personer med HoFH. 5 av disse er eller vil bli aktuelle for behandling med den nye metoden. Potensielt kan slik behandling redusere eller fjerne behovet for aferese for disse 5 pasientene. Kostnad ved ukentlig aferese er anslått til minst kr. 600 000 pr. år uten at reisekostnader og tidsbruk for pasientene er hensyntatt.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale retningslinjer påvirkes.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plasseres hos RHF-ene 1.06.2021.

Metodevarsel			
1. Status og oppsummering			
Evinacumab til behandling av homozygot familiær hyperkolesterolemi			
1.1 Oppsummering*			
Metoden omfatter et nytt virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA). Metoden har MT i USA (1, 8).			
1.2 Kort om metoden	1.3 Metodetype	1.5 Finansieringsansvar	1.6 Fagområde
ATC-kode: NA Virkestoffnavn: Evinacumab Handelsnavn: NA Legemiddelform: Til intravenøs infusjon MT-søker/innehaver: Regeneron (8)	☒ 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:	Hjerte- og karsykdommer
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 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](#).

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Arvelig høyt kolesterol, eller familiær hyperkolesterolemi (FH), er en av våre hyppigste arvelige tilstander. Kolesterol er en type fettstoff som kroppen er avhengig av og kroppen lager selv det kolesterolet den trenger. Kolesterol transporteres i blodet som blant annet LDL (low-density lipoprotein)-kolesterol. Genfeilen hos de med arvelig høyt kolesterol gjør at LDL-kolesterolet ikke blir fjernet fra blodet. Dette medfører et ca. to til tre ganger høyere kolesterolnivå enn normalbefolkningen. Høyt LDL-kolesterol gir over tid avleiringer på innsiden av blodårene og disse avleiringene kan videre gi hjerte- og karsykdom (2).

Personer med homozygot familiær hyperkolesterolemi (HoFH) har fått FH-genet fra begge foreldrene. De utvikler hjertesykdom svært tidlig, og har risiko for å dø før 20-årsalderen dersom de ikke får behandling. Sykdommen kalles også Müller-Harbitz' sykdom. Homozygot familiær hyperkolesterolemi er en svært sjelden tilstand og rammer trolig rundt 1 per 1 million personer (3).

Når det gjelder pasientantall er det fra legemiddelets rettighetshaver antatt at sykdommen har en prevalens på 1 per 250 000. Dette gir et anslag på ca. 21 pasienter i Norge (4). Fra nasjonalt kompetansesenter for FH er det i 2016 registrert 12 personer i Norge med den homozygote formen (5).

Dagens behandling

Kolesterolsenkende behandling kan redusere risikoen for hjerte- og karsykdom. Behandling av FH anbefales vanligvis fra 8-10-årsalder. Statiner er grunnbehandling for å senke kolesterolnivået. Aktuelle tilleggspreparater er ezetimib og PCSK9-hemmere som evolokumab og alirokumab. Ved homozygot FH er MTP-hemmeren lomitapid også aktuell tilleggsbehandling (5, 9).

Virkningsmekanisme	Evinacumab er et monoklonalt antistoff som binder seg til Angiopoietin-like 3 (ANGPTL3)-proteinet. ANGPTL3 hemmer lipoprotein lipase som spalter triglyserider. Hemming av ANGPTL3-proteinet er vist å redusere LDL-kolesterol og triglyserider (6).
Tidligere godkjent indikasjon	Ingen
Mulig indikasjon	Behandling av homozygot familiær hyperkolesterolemi (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
Pasienter 12 år eller eldre med HoFH (N=65)	Evinacumab intravenøst (i.v.)	Placebo i.v.	LDL kolesterol, endring fra baseline	NCT03399786 , Fase 3	Ferdig

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	Det foreligger en vurdering på Nyemetoder av legemiddel for behandling av HoFH, ID2018_115 .
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (7).
Metodevarsel	Det foreligger minst et relevant metodevarsel (8).

4. Referanser

- (1) European Medicines Agency, EMA. Hentet 12. januar 2021, fra https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-7-10-december-2020-meeting_en.pdf
- (2) Helsenorge (30.03.2020). Hentet 12. januar 2021, fra <https://www.helsenorge.no/sykdom/hjerte-og-kar/arvelig-hoyt-kolesterol/>
- (3) Landsforeningen for hjerte- og lungesyke, LHL (17.11.2014). Hentet 12. januar 2021, fra <https://www.lhl.no/et-sunnere-liv/flere-enn-ventet-har-trolig-arvelig-hoyt-kolesterol/>
- (4) Innspill fra legemiddelets rettighetshaver. (31.12.2020). Hentet 12.01.2021, fra mail.
- (5) Nasjonal kompetansetjeneste for familiær hyperkolesterolemi (oktober 2016). Hentet 12.01.2021, fra http://nktforfh.no/images/uploads/files/Behandlingsveileder_FH_v1.3_oktober_2016.pdf
- (6) Current Research Information System In Norway, CRISTIN (06.03.2020). Hentet 12.01.2021, fra <https://app.cristin.no/projects/show.jsf?id=565236>
- (7) National Institute for Health and Care Excellence, NICE Hentet 12.01.2021, fra <https://www.nice.org.uk/guidance/proposed/gid-ta10655>
- (8) Evinacumab (23.11.2020) Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 12.01.2021, fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/evinacumab/>
- (9) Hyperlipidemi, Norsk elektronisk legehåndbok (NEL) [oppdatert 19.11.2020]. Tilgjengelig fra: [Hyperlipidemi - Norsk Elektronisk Legehåndbok \(legehandboka.no\)](https://www.nel.no/Hyperlipidemi)

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
23.04.2021	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 for nye metoder med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på. Innspillene blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum for nye metoder som også blir publisert på nyemetoder.no.

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

Metode ID xxx: <i>Evinacumab til behandling av homozygot familiær hyperkolesterolemi</i>	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Lipidklinikken har erfaring med bruk av medikamentet i en klinisk legemiddelstudie (fase-2) hvor vi hadde 9 randomiserte deltakere med hyperkolesterolemi (men ikke homozygot familiær hyperkolesterolemi) som fikk evinacumab eller placebo subkutant i 16 uker. Studien ble avsluttet høsten 2020. Det var ikke særlige problemer knyttet til bruk av studiemedisinen.
Er det klinisk behov for metoden?	Ja.
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Vi har ikke erfaring med bruk av metoden til pasienter med homozygot familiær hyperkolesterolemi (HoFH). Vi har derimot lang erfaring med behandling av HoFH. Lipidklinikken fungerer som nasjonalt behandlingssenter for denne pasientgruppen (eventuell aferesebehandling utføres lokalt/regionalt, men behandling styres fra Lipidklinikken).
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Ja. Det er et klart behov for ytterligere behandlingsmetoder for personer med den svært sjeldne og svært alvorlige tilstanden HoFH. Uten behandling kan pasienter med denne tilstanden få kardiovaskulær sykdom i barneårene. Tilstanden er vanskelig å behandle med dagens medisiner og metoder.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Det er publisert resultater fra to kliniske studier med evinacumab til personer med HoFH. En åpen-etikett fase-2 studie med 9 deltakere som viste 49% reduksjon i LDL-kolesterol (NEJM 2017;337:296-7). Dessuten en større placebokontrollert fase-3 studie med 65 randomiserte deltakere over 24 uker hvor det ble gitt i.v. infusjon av studiemedisin hver 4. uke. LDL-kolesterol ble redusert med

	49% i forhold til placebo og med 47% i forhold til utgangsnivå. Det var tilnærmet like god effekt blant personer med og uten aferesebehandling, og blant dem som hadde genvarianter uten og med restaktivitet i LDL-reseptor (null-null eller non-null varianter). Det var ingen forskjell i bivirkninger (adverse events) mellom placebo og virksom medisin (NEJM 2020;383:711-20). Selv om en slik studie utgjør betydelig dårligere kunnskapsgrunnlag enn det som vanligvis ønskes for nye metoder, så representerer dette en stor og betydningsfull studie sett i relasjon til hvor sjelden tilstanden er, og hvor vanskelig det er å behandle tilstanden med tilgjengelige metoder.
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	-Statiner og ezetimibe er alltid grunnbehandling, ved HoFH, men har begreset effekt fordi de virker ved oppregulering av LDL-reseptor i lever. Ved HoFH er det pga genfeilen sterkt nedsatt eller opphevet LDL-reseptoraktivitet. -Tilleggsbehandling med PCSK9-hemmer («Repatha») er et behandlingsalternativ, men virker også ved å øke LDR-reseptoraktiviteten og virker bare hos dem som har en viss restfunksjon i LDL-reseptor. -Tilleggsbehandling med LDL-aferese ved sykehus, fjerner LDL fra blodet og brukes for pasienter hvor statiner, ezetimib og PCSK9 hemmer ikke har tilstrekkelig effekt. Dette gjelder for tiden 6 personer i Norge over 12 år. Aferese må vanligvis gjøres ukentlig for å oppnå tilfredsstillende effekt. -Lomitapid (MTP-hemmer) er et behandlingsalternativ som er markedsført i Norge. Bare en person i Norge behandles med lomitapid. Refusjon for andre pasienter er avslått i Beslutningsforum for nye metoder (22.06.2020) pga for høy pris.
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	I Norge er det nå 14 diagnostiserte personer med HoFH. 5 av disse er eller vil bli aktuelle for behandling med den nye metoden. Dette utgjør altså en svært begrenset pasientgruppe. Potensielt kan slik behandling redusere eller fjerne behovet for aferese for disse 5 pasientene. Kostnad ved ukentlig aferese er anslått til minst kr. 600 000 pr. år

	uten at reisekostnader og tidsbruk for pasientene er hensyntatt. Aferesebehandling er også tidkrevende og belastende for pasientene.
--	---

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Gisle Langslet	Overlege, PhD	Lipidklinikken og Nasjonal kompetansetjeneste for familiær hyperkolesterolemi, Oslo Universitetssykehus.
Martin Prøven Bogsrud	Lege/forsker, PhD	Enhet for hjertegenetikk, Avdeling for medisinsk genetikk, Oslo Universitetssykehus.

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

Utfyllere av dette skjemaet er leger ved Lipidklinikken, Nasjonal kompetansetjeneste for familiær hyperkolesterolemi og Enhet for hjertegenetikk ved OUS med bred erfaring i lipidologi.
--

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_067

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 1.6.2021 NEI ☐

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

Nytt virkestoff til intravenøs behandling av svært sjelden sykdom

Saksnummer 111-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_068 Aducanumab til behandling av Alzheimers sykdom (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Nytt virkestoff. Foreløpig ikke MT i Norge, EU eller USA. Er under vurdering hos EMA og FDA.
- Legemiddelform: intravenøs infusjon.
- Alzheimers sykdom er en progressiv nevrodegenerativ sykdom, og er den vanligste årsaken til demens (60% av alle demenstilfeller).
- Anslått at rundt 60 000 i Norge har Alzheimers sykdom.
- Aducanumab er et humant monoklonalt antistoff.
- Identifisert to kliniske fase III studier. Begge er avsluttet.
- Legemiddelverket foreslår hurtig metodevurdering.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF (hele innspillet vedlagt):

Faglig innspill: Usikkert om det er klinisk behov for metoden slik det fremstår i dag. Per i dag finnes kun symptomatisk behandling. Det blir en utfordring å identifisere pasienter med Alzheimers demens i denne sammenheng, i og med at dette må gjøres enten ved hjelp av spinalvæskeanalyser eller amyloid-PET. Dette er ingen ny diagnostisk metode, men vil i tilfelle måtte gjennomføres på langt flere pasienter enn vi gjør i dag, og vil sannsynligvis kreve betydelig mer ressurser fra spesialisthelsetjenesten enn i dag.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Nasjonal faglig retningslinje for demens kan påvirkes. Ser behov for hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plasseres hos RHF-ene 01.06.2021.

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Aducanumab til behandling av Alzheimers sykdom

1.1 Oppsummering*

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

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: NA

Virkestoffnavn:
aducanumab

Handelsnavn: NA

Legemiddelform:
Intravenøs infusjon

MT-søker/innehaver:
Biogen (1, 8)

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

Nevrologi

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](#).

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Alzheimers sykdom er en progressiv nevrodegenerativ sykdom, og er den vanligste årsaken til demens. Sykdommen er ansvarlig for rundt 60 % av alle demenstilfeller (2). Ved Alzheimer ses avleiring av proteiner i og rundt hjernecellene, som ekstracellulært amyloid plakk og intracellulære nevrofibrillære floker, som forstyrrer nervecellenes funksjon. Sykdommen utvikler seg vanligvis langsomt over mange år og de fleste gjennomgår en fase med mild kognitiv svikt før de har utviklet demens. Redusert hukommelse er første symptom hos de fleste pasientene. Andre symptomer kan være språkvansker og redusert orienteringsevne. Mange blir passive, urolige og irritable, andre kan bli engstelige (3).

Risikofaktorer er først og fremst høy alder, i tillegg til familiehistorie og kardiovaskulær sykdom (4).

Forekomsten er raskt økende på grunn av en aldrende befolkning. Det anslås at 100 000 personer i Norge har demens i Norge i dag, som vil si at rundt 60 000 har Alzheimers sykdom (2). Demens er en av de vanligste dødsårsakene i Norge. Rundt 35 % av befolkningen over 70 år er estimert å ha mild kognitiv svikt (2), men kun et mindretall av disse vil utvikle demens. Antall pasienter med mild kognitiv svikt med Alzheimer er ukjent.

Dagens behandling

Legemidlene som i dag benyttes i behandling av Alzheimers sykdom er kolinesterasehemmere (donepezil, rivastigmin og galantamin) og memantin (NMDA-hemmer) (5). Disse har en symptomlindrende effekt, men stopper ikke eller reverserer den underliggende sykdommen. Ellers er støttende psykososiale tiltak, pleie og omsorg del av behandlingen (4).

Virkningsmekanisme	Aducanumab er et humant monoklonalt antistoff som binder aggregerte former av beta-amyloid, et protein som danner amyloid plakk i hjernen hos pasienter med Alzheimer, og som dermed er rettet mot den underliggende sykdommen istedenfor symptomer (1).
Tidligere godkjent indikasjon	-
Mulig indikasjon	Behandling av pasienter med Alzheimers sykdom (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 to randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte kliniske studier

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter 50 – 85 år med mild kognitiv svikt med Alzheimers sykdom eller mild Alzheimers sykdom med påvist betaamyloid (n = 1638)	Aducanumab lav eller høy dose intravenøst månedlig	Placebo	Endring i CDR-SB (Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes)	NCT02484547 Fase III (EMERGE)	Avsluttet.
Pasienter 50 – 85 år med mild kognitiv svikt med Alzheimers sykdom eller mild Alzheimers sykdom med påvist betaamyloid (n = 1647)	Aducanumab lav eller høy dose intravenøst månedlig	Placebo	Endring i CDR-SB (Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes)	NCT02477800 Fase III (ENGAGE)	Avsluttet. Primært endepunkt ikke nådd (6)

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Ingen relevante identifisert
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Det foreligger minst én relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (7)
Metodevarsel	- Det foreligger minst ett relevant metodevarsel (8)

4. Referanser

1. Aducanumab: Specialist Pharmacy Service, NHS (oppdatert 23. februar 2021). Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/aducanumab/>
2. Forekomst av demens i Norge. Demensplan 2020. Nasjonal kompetasetjeneste for aldring og helse, 2020. Tilgjengelig fra: <https://butikk.aldringoghelse.no/demens/forekomst-av-demens-i-norge-1>
3. Norsk elektronisk legehåndbok. Alzheimers sykdom. (oppdatert 12.10.2020). Tilgjengelig fra: <https://nevrologi.legehandboka.no/handboken/sykdommer/demens-og-delir/sykdommer-og-symptomer/alzheimer-demens/>
4. Nasjonal faglig retningslinje for demens (oppdatert 3. januar 2020). Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/demens>
5. Norsk legemiddelhandbok. T5.7 Demens. (hentet 25.03.2021). Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelhandboka.no/T5.7/Demens>
6. Biogen. Evaluation of aducanumab efficacy in early Alzheimer. Mars 2021. Tilgjengelig fra: <https://investors.biogen.com/static-files/546f9083-9de0-4074-97ab-13468427200a>
7. Mo JJ, Li JY, Yang Z, Liu Z, Feng JS. Efficacy and safety of anti-amyloid- β immunotherapy for Alzheimer's disease: a systematic review and network meta-analysis. Ann Clin Transl Neurol. 2017;4(12):931-942. Tilgjengelig fra: [Efficacy and safety of anti-amyloid- \$\beta\$ immunotherapy for Alzheimer's disease: a systematic review and network meta-analysis.](#)
8. Aducanumab for mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease. Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2020. Health Technology Briefing NIHRIO ID: 10712. Tilgjengelig fra: <http://www.io.nihr.ac.uk/report/aducanumab-for-mild-cognitive-impairment-due-to-alzheimers-disease/>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
23.04.2021	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 for nye metoder med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på. Innspillene blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum for nye metoder som også blir publisert på nyemetoder.no.

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

Metode ID2021_068 Aducanumab til behandling av Alzheimers sykdom	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Arbeider med demens både i klinikk og forskning
Er det klinisk behov for metoden?	Usikkert slik det fremstår i dag
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Nei, behandlingen er ikke tilgjengelig
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Vi mener det er uhensiktsmessig at Aducanumab vurderes av Nye Metoder nå før FDA og EMA har vurdert saken.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Usikkert
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Kun symptomatisk behandling
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Det blir en utfordring å identifisere pasienter med Alzheimers demens i denne sammenheng, iom at dette må gjøres enten ved hjelp av spinalvæskeanalyser eller amyloid-PET. Dette er ingen ny diagnostisk metode, men vil i tilfelle måtte gjennomføres på langt flere pasienter enn vi gjør i dag, og vil sannsynligvis kreve betydelig mer ressurser fra spesialisthelsetjenesten enn i dag.

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Anne Brækhus	Overlege	Nevrologisk og Geriatrisk avdeling, OUS

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

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_068

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Nasjonal faglig retningslinje for demens

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: Berit Kvalvaag Grønnestad

E-post: Berit Kvalvaag Grønnestad <Berit.Kvalvaag.Gronnestad@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 1.6.2021 NEI ☐

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

Behandling gis intravenøst på sykehus

Saksnummer 112-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_069 Anifrolumab som tilleggsbehandling av voksne pasienter med systemisk lupus erythematosus (SLE) med moderat til alvorlig sykdom på tross av standardbehandling (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Nytt virkestoff. Foreløpig ikke MT i Norge, EU eller USA. Under vurdering hos EMA og FDA.
- Legemiddelform: intravenøs infusjon.
- Systemisk lupus erythematosus (SLE) er en kronisk tilbakevendende, inflammatorisk bindevevssykdom.
- I Norge er insidensen funnet å være 3 per 100 000 per år. Prevalens er 52 per 100 000. Forekommer hyppigst i alderen 16-29 år og 50-59 år.
- Anifrolumab er et humant immunglobulin G1 monoklonalt antistoff som binder til subenhet 1 av type 1 interferon (IFNAR1).
- Det er på nåværende tidspunkt uavklart om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode. Folkehelseinstituttet kommenterer at det kan virke som om effekten er større hos pasienter som har høyere uttrykk av enkelte IFN-responsive genprodukter. Ifølge et konferanseabstract er det utviklet et in vitro PCR-assay (therascreen® IFIGx RGQ RT-PCR kit) for analysering av IFN-uttrykk, og at dette kanskje kan brukes som CD i behandling av lupus med anifrolumab. Det finnes ikke noe assay godkjent for klinisk bruk på nåværende tidspunkt, men det er mulig at det vil komme CD for bruk av anifrolumab.
- Identifisert tre fase III studier hvor det foreligger resultater for to av studiene og den tredje er estimert ferdig desember 2021.
- Legemiddelverket foreslår en forenklet metodevurdering.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF (hele innspillet vedlagt):

Faglig innspill: Det er klinisk behov for metoden og bør metodevurderes, men kanskje mest aktuelt å ta i bruk når det er mulig å skille ut SLE-pasienter med høy IFN-signallering ettersom denne subgruppen (teoretisk) vil ha best effekt.

Samlet vurdering: Metodevurdering støttes.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF (hele innspillet vedlagt):

Faglig innspill: Det er klinisk behov for metoden, men den bør ikke prioriteres for metodevurdering. Det foreligger tilstrekkelig kunnskap, men medikamenter med lignende immunologiske effekt, via innvirkning på interferon I virkningsmekanismen, har ikke vist seg å være nyttige i randomiserte forsøk. Legemiddel forsøk på SLE har vært heftet ved at sykdommen er heterogen og respons evaluering har vært vanskelig å fange ved dagens verktøy ved responsevaluering. Anifrolumab vil sannsynlig først og fremst være aktuelt ved bruk hos SLE pasienter som har forsøkt en rekke

NYE METODER

behandlingsmodaliteter uten effekt og har serologisk aktiv sykdom med organaffeksjon.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer påvirkes. Ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plasseres hos RHF-ene 01.06.2021.

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Anifrolumab som tilleggsbehandling av voksne pasienter med systemisk lupus erythematosus (SLE) med moderat til alvorlig sykdom på tross av standardbehandling

1.1 Oppsummering*

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

1.2 Kort om metoden

ATC-kode:
NA
Virkestoffnavn:
Anifrolumab
Handelsnavn: NA
Legemiddelform:
Intravenøs infusjon
MT-søker/innehaver:
AstraZeneca AS ([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

Muskel-, skjelett- og bindevevssykdommer

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](#).

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Systemisk lupus erythematosus (SLE) er en kronisk tilbakevendende, inflammatorisk bindevevssykdom som kan ramme alle organsystemer (2). Tilstanden kan gi alt fra et mildt til et alvorlig, potensielt fatalt, forløp. Vev og celler skades av autoantistoffer og immunkomplekser. Typiske symptomer stammer som regel fra organsystemer som hud, muskel-skjelettsapparatet, hjerte og kar, nyrer og sentralnervesystemet. Kriterier for diagnostisering av sykdommen er utarbeidet av EULAR og American College of Rheumatology (3) og tatt opp i nasjonal veileder i revmatologi (4). Det finnes ingen kurativ behandling. Tidlig diagnose er viktig fordi behandling kan redusere morbiditet og mortalitet. I Norge er insidensen funnet å være 3 per 100 000 per år. Prevalens er 52 per 100 000, med en 10 ganger høyere forekomst hos kvinner enn hos menn. Sykdommen kan debutere i alle aldre, men forekommer hyppigst i alderen 16-29 år og 50-59 år (2, 4).

Dagens behandling

Behandlingen tar sikte på å dempe den immunologiske aktiviteten. Som grunnbehandling gis antimalariamidler (hydroksyklorokin/kinin) og glukokortikoider i lave vedlikeholdsdoser (2,5–7,5mg prednisolon). Intravenøs infusjon av metylprednisolon er aktuelt som induksjons- eller tilleggsbehandling ved høy sykdomsaktivitet. Dessuten brukes ulike immunmodulerende legemidler: syklofosfamid, azatioprin, metoreksat og mykofenolatmofetil (ikke godkjent indikasjon). Biologiske midler gis til pasienter som ikke responderer på konvensjonelle immunsuppressiva (4, 5). Gjeldende LIS-avtale anbefaler belimumab (Benlysta) som tilleggsbehandling ved aktiv autoantistoff-positiv SLE (6). Dette er det eneste biologiske legemidlet som har godkjent indikasjon ved SLE, og virker ved å hemme B-cellenes overlevelse (7).

Virkningsmekanisme

Anifrolumab er et humant immunglobulin G1 monoklonalt antistoff som binder til subenhet 1 av type 1 interferon (IFNAR1). Bindingen fører til at alle inflammatoriske og immunologiske prosesser som induseres av type 1 interferon hemmes. Det finnes ingen godkjente legemidler med tilsvarende virkningsmekanisme (1).

Tidligere godkjent indikasjon

-

Mulig indikasjon

Tilleggsbehandling av voksne pasienter med systemisk lupus erythematosus (SLE) med moderat til alvorlig sykdom på tross av standardbehandling (1),(10).

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:

Effekt virker å utøves at legemidlet bindes til type I interferon (IFN)-reseptor og blokkerer all aktivitet av inflammatorisk type I IFN (inkludert IFN α og IFN β). Det kan virke som om effekten er større hos pasienter som har høyere uttrykk av enkelte IFN-responseive genprodukter. [Ifølge et konferanseabstract er det utviklet et in vitro PCR-assay \(therascreen® IFIx RGQ RT-PCR kit\) for analysering av IFN-uttrykk, og at dette kanskje kan brukes som CD i behandling av lupus med anifrolumab.](#) Det finnes ikke noe assay godkjent for klinisk bruk på nåværende tidspunkt, men det er mulig at det vil komme CD for bruk av anifrolumab.

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst fire randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte studier

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne (18-70år) med SLE med positiv autoantistoff-test, og som står på prednisolon alene eller sammen med ett tradisjonelt immunmodulerende medikament (n=373)	Anifrolumab 300mg intravenøs infusjon, hver 4.uke til totalt 13 doser er gitt (48 uker) pluss standardbehandling	Placebo infusjon hver 4. uke totalt 13 ganger pluss standardbehandling	Antall pasienter som hadde oppnådd BICLA* respons ved uke 52 *British Isles Lupus Assessment Group – Composite Lupus Assessment	NCT02446899 , fase 3 TULIP 2	Publisert: Morand et al 2020
Voksne (18-70år) med SLE med positiv autoantistoff-test, og som står på prednisolon alene eller sammen med ett tradisjonelt immunmodulerende medikament (n=460)	Anifrolumab 150mg eller 300mg infusjon hver 4. uke til 13 doser er gitt (48 uker) pluss standardbehandling	Placebo infusjon hver 4. uke totalt 13 ganger pluss standardbehandling	Antall pasienter som hadde oppnådd SLE Responder Index ≥ 4 ved uke 52.	NCT02446912 Fase 3, RCT TULIP 1	Publisert: Furie et al 2019
Voksne (18-70år) med SLE, som har deltatt i klinisk studie med Anifrolumab (n=559)	Anifrolumab Infusjon hver 4.uke til uke 152 (38 doser) pluss standardbehandling	Placebo infusjon hver 4.uke pluss standardbehandling	Oppfølging til uke 208 (4 år) med registrering av bivirkninger	NCT02794285 Fase 3, langtidsstudie	Planlagt avsluttet desember 2021

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Ingen relevante identifisert - Andre behandlingsmetoder som omfatter lignende indikasjon (lupusnefritt) er foreslått til nasjonal metodevurdering (for status se Nye metoder ID2020_088)
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	Det foreligger en relevant internasjonal systematisk oversikt over randomiserte studier av anifrolumab ved aktuell indikasjon (8). Anifrolumab er foreslått metodevurdert for behandling av aktiv autoantistoff-positiv systemisk lupus erythematosus av NICE, november 2020 (9).
Metodevarsel	- Det foreligger minst et relevant internasjonalt metodevarsel (1).

4. Referanser

1. Anifrolumab. Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 18.mars 2021, fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/anifrolumab/>
2. Systemisk lupus erythematosus i Norsk Elektronisk Legehåndbok. Hentet 18.mars 2021, fra <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/revmatologi/tilstander-og-sykdommer/systemiske-inflammasjoner/systemisk-lupus-erytematosus/>
3. Aringer et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis. 2019; 78(9): 1151-1159. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214819.
4. SLE, Nasjonal veileder i revmatologi. Hentet 24.mars 2021 fra <https://norskrevmatologi.no/index.php?action=showtopic&topic=wKtNKyqB>
5. Systemisk lupus erythematosus (SLE) i Norsk Legemiddelhåndbok. Hentet 18.mars 2021, fra <https://www.legemiddelhandboka.no/legacy/chapter/T17.1.5.1>
6. Legemiddellisten H-resept 01.04.2021. Sykehusinnkjøp, avdeling legemidler. Hentet 18.mars 2021 fra <https://sykehusinnkjop.no/legemidler#h-preparater>
7. Benlysta preparatomtale, Statens Legemiddelverk. Hentet 19.03.2021, fra https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/benlysta-epar-product-information_no.pdf
8. Koh JWH, Ng CH, Tay SH. [Biologics targeting type I interferons in SLE: A meta-analysis and systematic review of randomised controlled trials](#). Lupus. 2020 Dec;29(14):1845-1853.
9. Project information GID-TA10676. NICE. Hentet 18.03.2021, fra <https://www.nice.org.uk/guidance/proposed/gid-ta10676>
10. Committee for medicinal products for human use (CHMP) Agenda for the meeting on 22-25 February 2021, European Medicines Agency [oppdatert 22.02.2021]. Tilgjengelig fra: [Publication Agenda CHMP 22-25 February 2021 \(europa.eu\)](#)

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
23.04.2021	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_069 Anifrolumab som tilleggsbehandling av voksne pasienter med systemisk lupus erythematosus (SLE) med moderat til alvorlig sykdom på tross av standardbehandling	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Kun teoretisk kunnskap gjennom originalstudiene og editorials
Er det klinisk behov for metoden?	Ja
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Ingen
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Bør metodevurderes, men kanskje mest aktuelt å ta i bruk når det er mulig å skille ut SLE-pasienter med høy IFN-signallering ettersom denne subgruppen (teoretisk) vil ha best effekt.
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)	
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	SLE er en svært heterogen entitet, dette medikamentet vil trolig være aktuelt for en mindre subgruppe, derfor viktig å kunne skille ut pasientene som har høy interferon-signatur.

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Katrine Brække Norheim	Avdelingssjef	Revmatologisk avdeling, Stavanger universitetssjukehus

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 for nye metoder med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på. Innspillene blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum for nye metoder som også blir publisert på nyemetoder.no.

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

Metode LM040_2021 Anifrolumab som tilleggsbehandling av voksne pasienter med systemisk lupus erythematosus (SLE) med moderat til alvorlig sykdom på tross av standardbehandling.	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Fra fagmøter og vitenskapelige publikasjoner.
Er det klinisk behov for metoden?	Ja.
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Revmatologiske seksjon på OUS er regionsavdeling i Helse Sør-Øst og mottar pasienter fra hele landet. Seksjonen har fleste pasienter Norge med systemiske bindevssykdommer inklusiv SLE. To av avdelingens overleger (K.L. og G.E.N.) var medforfattere av Norsk Revmatologiske behandlingsretningslinjer for SLE i Norge som kom ut i 2020 er aktive i forskning på SLE.
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Nei.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Ja etter vår vurdering.
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Medikamenter med lignende immunologiske effekt, via innvirkning på interferon I virkningsmekanismen, har ikke vist seg å være nyttige i randomiserte forsøk. Der har produsentene valgt at ikke gått videre til fase III studier. Disse to, er anti-interferon-α IgG1 monoklonal antistoff, (<i>rontalizumab</i>) fra Genentech og anti-Interferon-α IgG1K monoklonal antistoff (<i>sifalimumab</i>) fra MedImmune.
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	SLE er en komplisert sykdom med heterogen sykdomsbilde. SLE pasientene som oftest har som det mest aktive sykdomsbilde er de som får sykdommen i ung alder (<40år). Dessverre har legemiddel forsøk på SLE vært heftet ved at sykdommen er heterogen og respons evaluering har vært vanskelig å fange ved dagens verktøy ved

	responseevaluering. Anifrolumab vil sannsynlig først og fremst være aktuelt ved bruk hos SLE pasienter som har forsøkt en rekke behandlingsmodaliteter uten effekt og har serologisk aktiv sykdom med organaffeksjon.
--	---

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Ragnar Gunnarsson Karoline Lerang	Overlege PhD Overlege PhD	Revmatologisk seksjon. Avdeling for Revmatologi, hud- og infeksjonssykdommer. Oslo universitetssykehus - Rikshospitalet

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

--

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_069

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 1.6.2021 NEI ☐

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

Nytt virkestoff til intravenøs bruk

Saksnummer 113-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_070 Avakopan til behandling av granulomatose med polyangiitt og mikroskopisk polyangiitt (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Metoden har tidligere vært til vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA). MT-søknaden ble imidlertid trukket. Oppdragene som var gitt i Bestillerforum, ID2018_064 og ID2018_088, ble begge avsluttet mot bakgrunn av trukket MT-søknad.
- Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos EMA.
- C5aR er en reseptor for proteiner i komplementsystemet, som er en del av det medfødte immunforsvaret. Ved å blokkere C5aR, bidrar avakopan til å redusere de betennelsesinduserte skader som kan oppstå ved enkelte autoimmune sykdommer.
- Granulomatose med polyangiitt (GPA), også kalt Wegeners sykdom/granulomatose, og mikroskopisk polyangiitt (MPA) er begge autoimmune sykdommer som går under fellesbetegnelsen ANCA-vaskulitter. Begge sykdommene rammer små og mellomstore blodårene i form av revmatisk blodårebetennelse.
- Metoden er tilkjent orphan drug designation
- Legemiddelform: Kapsel
- Identifisert en fullført randomisert, blindet, aktiv-kontrollert fase III-studie hvor publisasjon foreligger.
- Legemiddelverket foreslår en hurtig metodevurdering.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Faglig innspill: De er et klinisk behov for metoden. Har ingen egen erfaring av medikamentet til aktuell pasientgruppe.

-Den bør prioriteres for metodevurdering. Denne pasientgruppen (ANCA-vaskulitt) behandles med høye doser glukokortikoider over lang tid med påfølgende bivirkninger og langtids effekter. Sterkt behov for steroidsparende behandling, avakopan kan redusere morbiditet og mortalitet.

Samlet vurdering/prioritering: Metodevurdering anbefales.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Faglig innspill: De er et klinisk behov for metoden. Har ingen egen erfaring av medikamentet til aktuell pasientgruppe. Hele behandlingsprinsippet er kun testet i randomiserte kliniske us. OUS var svært interessert i å delta i fase ADVOCATE studien, men dessverre klarte vi det ikke vært med på pga. manglende forskningsstøtte på det tidspunktet.

-Den bør prioriteres for metodevurdering når/hvis denne behandlingen blir godkjent av EMA og blir eventuelt tilgjengelig i Norge. Dette er banebryterne behandlingsprinsipp der man slipper langvarig glukokortikoidbehandling. Langvarig bruk av disse er en av hovedårsaken til langvarig skade, morbiditet og mortalitet hos pasienter med AAV. Vert er å nevne at kostnaden ved behandlingsrelatert skade ligger skjult i fremtiden.

NYE METODER

- Det er flere legemiddelfirmaer som går på likt prinsipp med komplement hemming på vaskulitter.
- Finner to fase II studier på ClinicalTrials.gov fra hvilke det skal foreligge resultater senere i år (2021).
- Målrettet behandling som treffer patogenesen av AAV som har etter ett års bruk i en randomisert studie viser bedre effekt på utvikling av nyreaffeksjon sammenlignet konvensjonell steroid behandling, er relativ oppsiktsvekkende.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Påvirker ingen nasjonale faglige retningslinjer.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 01.11.2018.

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Avakopan til behandling av granulomatose med polyangiitt (GPA) og mikroskopisk polyangiitt (MPA)

1.1 Oppsummering*

Metoden omfatter en ny MT for et kjent virkestoff. Metoden har tidligere vært til vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA), der søknaden ble trukket (5). Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos EMA. Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (1).

1.2 Kort om metoden

ATC-kode:
-
Virkestoffnavn:
Avakopan
Handelsnavn:
-
Legemiddelform:
Kapsel
MT-søker/innehaver:
Vifor Fresenius Medical Care
Renal Pharma France (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

☒ Specialisthelsetjenesten
☐ Folketrygd: blåresept
☐ Kommune
☐ Annet:

1.6 Fagområde

Muskel-, skjelett og bindevevssykdommer

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).

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Granulomatose med polyangiitt (GPA) og mikroskopisk polyangiitt (MPA) går under fellesbetegnelsen ANCA-vaskulitter. ANCA er et antistoff som kan måles i pasientenes blod (2,3).

Granulomatose med polyangiitt (GPA), også kalt Wegeners sykdom/granulomatose, er en revmatisk blodårebetennelse i små og mellomstore blodårer. Blodårebetennelse går under betegnelsen vaskulitt. GPA medfører nesten alltid symptomer fra øvre luftveier. Sykdommen påvirker spesielt bihulene, nese, lunger, nyrer, hud og ledd. GPA er en autoimmun sykdom, men selve årsaken til betennelsesprosessen er ukjent.

GPA er en sjelden sykdom, og det er anslagsvis 8-10 per million nye tilfeller som diagnostiseres årlig, noe som resulterer i omtrent 50 nye tilfeller i Norge hvert år. Sykdommen kan ramme begge kjønn og i alle aldre, men det er som oftest hos middelaldrende mennesker at diagnosen blir satt. De første symptomene er gjerne slapphet, nattsvette, nedsatt appetitt og følgende vektnedgang (2).

Mikroskopisk polyangiitt (MPA) rammer på lik linje som GPA de små og mellomstore blodårene i form av revmatisk blodårebetennelse (vaskulitt), og har følgelig flere likhetstrekk. I MPA er det spesielt nyrene som rammes, i form av nyrebetennelse (glomerulonefritt). MPA er også en sjelden sykdom, og det er anslagsvis 3-10 per million nye tilfeller som diagnostiseres årlig, noe som resulterer i omtrent 14-54 nye tilfeller i Norge årlig. MPA forekommer noe hyppigere hos menn enn hos kvinner (2, 3).

Dagens behandling

Behandling av vaskulitt er en krevende balansegang mellom behovet for å holde sykdommen under kontroll og unngå alvorlige bivirkninger. Behandlingen for ANCA-vaskulitter innebærer ofte store doser med kortison, samt immundempende legemidler, som induksjonsbehandling. Som kortison gis ofte prednisolon, og den immundempende komponenten er ofte rituksimab. Det kan være aktuelt med vedlikeholdsbehandling med rituksimab. Ved hjelp av legemidlene går betennelsesprosessen vanligvis ned, men behandlingen må oftest vare over flere år før medisinene gradvis trappes ned (2, 3).

Virkningsmekanisme

Avakopan er en småmolekylær hemmer av komplement C5a reseptoren (C5aR) som fins på overflaten av en rekke ulike celler i immunsystemet. C5aR er en reseptor for proteiner i komplementsystemet, som er en del av det medfødte immunforsvaret. Ved å blokkere C5aR, bidrar avakopan til å redusere den betennelses-induserte skaden som kan oppstå ved enkelte autoimmune sykdommer (4).

Tidligere godkjent indikasjon

-

Mulig indikasjon

Avakopan til behandling av granulomatose med polyangiitt (GPA) og mikroskopisk polyangiitt (MPA) (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 en randomisert, blindet, aktiv-kontrollert fase III-studie:

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter ≥ 12 år med granulomatøs polyangiitt (GPA) (54,8%) eller mikroskopisk polyangiitt (MPA) (45,2%) N=330	Avacopan i kombinasjon med rituksimab eller cyclophosphamid, etterfulgt av azathioprine	Prednisone i kombinasjon med rituksimab eller cyclophosphamid, etterfulgt av azathioprine	Primærutfallsmål: Remisjonsoppgåelse Vedvarende remisjon ved uke 52, og ingen bruk av glukokortikoider de siste 4 ukene	NCT02994927 Fase III	Fullført (Publikasjon foreligger)

3.2 Metodevurderinger og -varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Andre behandlingsmetoder som omfatter samme eller svært lignende indikasjon er foreslått til nasjonal metodevurdering (for status se blant annet Nye metoder ID2021_015 , ID2018_045/ID2019_052)
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Metoden er under vurdering i England (NICE – ID1581)
Metodevarsel	- Det foreligger minst et relevant metodevarsel for samme virkestoff (ID2018_088)

4. Referanser

1. European Medicines Agency (hentet 25.03.21). Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-22-25-february-2021-meeting_en.pdf
2. Store medisinske leksikon, Granulomatose med polyangiitt (sist oppdatert 12.11.2020 – hentet 25.03.2021). Tilgjengelig fra: https://sml.snl.no/granulomatose_med_polyangiitt
3. Vaskulitt.no (hentet 25.03.21). Tilgjengelig fra: <https://vaskulitt.no/behandling-ved-wegeners-granulomatose-gpa/>
4. Avacopan for ANCA-associated vasculitis – first and subsequent line. (desember 2016). Birmingham: Horizon Scanning Research & Intelligence Centre. Hentet 23.05.2018. Tilgjengelig fra: <http://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/migrated/Avacopan-Dec16.pdf>
5. Vynpenta (previously AvacopanChemoCentryx): Withdrawal of the marketing authorisation application, European Medicines Agency [oppdatert 15.05.2020]. Tilgjengelig fra: [Vynpenta \(previously AvacopanChemoCentryx\): Withdrawn application | European Medicines Agency \(europa.eu\)](http://www.ema.europa.eu/medicines/humans/vynpenta/withdrawal-of-the-marketing-authorisation-application)

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
23.04.2021	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 ID2020_ID2021_070 Avakopan til behandling av granulomatose med polyangiitt og mikroskopisk polyangiitt	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Kunnskap via litteratur (PMID 33596356 + editorial, podcast ol)
Er det klinisk behov for metoden?	Ja
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Ingen klinisk erfaring
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Ja. Denne pasientgruppen (ANCA-vaskulitt) behandles med høye doser glukokortikoider over lang tid med påfølgende bivirkninger og langtids effekter. Sterkt behov for steroidsparende behandling, avakopan kan redusere morbiditet og mortalitet.
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)	Nei
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Nei

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Katrine Brække Norheim	Avdelingssjef Revmatologisk avdeling, Stavanger Universitetssjukehus, PhD	Stavanger Universitetssjukehus

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 LM041_2021 <i>Avakopan til behandling av granulomatose med polyangiitt (GPA) og mikroskopisk polyangiitt (MPA).</i>	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	- Undertegnet har i ca. 20 år vært medlem av European Vasculitis Society (EUVAS) og har vært med i å lage oppdaterte nasjonale behandlingsretningslinjer på ANCA vaskulitter (AAV) om kom ut i fjor (2020) i regi av Norsk revmatologisk forening (NRF). https://norskrevmatologi.no/index.php?action=showtopic&topic=KdSBTSCg Det har vært fortløpende informasjon om behandlingsprinsippet og resultatene fra fase III studien (ADVOCATE) på internasjonale kongresser (EULAR og ACR). - Vi her på OUS var kontaktet før studien startet med spørsmål om å igangsette og evt. lede den fase III, fordi OUS har største andel av ANCA vaskulitter i Norge. Man gikk grundig igjennom forskningsprotokollen og var svært interessert i å delta i fase ADVOCATE studien, men dessverre klarte vi det ikke vært med på pga. manglende forskningsstøtte på det tidspunktet.
Er det klinisk behov for metoden?	Ja
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Ingen, medikamentet og hele behandlingsprinsippet er kun testet i randomiserte kliniske us.
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Ja, når/hvis denne behandlingen blir godkjent av EMA og blir eventuelt tilgjengelig i Norge. Dette er banebryterne behandlingsprinsipp der man slipper langvarig per oral glukokortikoid behandling. Langvarig bruk av disse er en av hovedårsaken til langvarig skade, morbiditet og mortalitet hos pasienter med AAV. Vert er å nevne at kostnaden ved behandlingsrelatert skade ligger skjult i fremtiden. Det er osteoporose , forverring av blodsukkerkontroll og økt komplikasjoner hos pasienter med diabetes mellitus, katarakt utvikling, økt risiko for kardiovaskulære tilstander som slag og hjertekarsykdom osv.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Ja, det foreligger to fase II studier (ClinicalTrials.gov identifier (67pas) NCT01363388 og (42 pas) NCT0222215) og en fase III studie ((330pas) ADVOCATE NCT02994927).

Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Det er flere legemiddelfirmaer som går på likt prinsipp med komplement hemming på vaskulitter. De som er kommet lengst er tyske legemiddelfirmaet InflaRX https://www.inflarx.de/Home.html som er kommet i gang med injeksjonsbehandling med monoklonal antistoffer rettet mot komplement faktor C5a. Det er to fase II studier ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03895801 og NCT03712345. Resultat av begge to skal foreligge senere i år (2021).
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Glukokortikoider har hittil vært en av bærebjelkene i behandling av ANCA assosierte vaskulitter og som fremkommer er det tveegget sverd med bivirkninger og komplikasjoner. Måltrettet behandling som treffer patogenesen av AAV som har etter ett års bruk i en randomisert studie viser bedre effekt på utvikling av nyreaffeksjon sammenlignet konvensjonell steroid behandling, er relativ oppsiktsvekkende.

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Ragnar Gunnarsson	Overlege PhD	Revmatologisk seksjon. Avdeling for Revmatologi, hud- og infeksjonssykdommer. Oslo universitetssykehus - Rikshospitalet

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

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_070

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 1.11.2018 NEI ☐

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

Definert som orphan drug, ny MT for kjent virkestoff

Saksnummer 114-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_071 Eflornitin / Sulindac som kombinasjonsbehandling til voksne med familiær adenomatøs polypose.

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Ny kombinasjon av to eksisterende virkestoff.
- Foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under hos EMA og FDA.
- Metoden er tilkjent orphan drug designation
- Legemiddelform: Tablett for begge virkestoff
- Eflornithine gir irreversibel hemming av ornitindekarboxylase. Sulindac er et NSAID.
- Familiær adenomatøs polypose (FAP) er en tilstand karakterisert av hundrevis av polypper i mage-tarmsystemet. Ubehandlet FAP gir en risiko for utvikling av tykktarmskreft.
- Identifisert en kliniske studie (fase III) fra hvilken publikasjon foreligger.
- Legemiddelverket foreslår en hurtig metodevurdering.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

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: Det nasjonale handlingsprogrammet for tarmkreft omfatter ikke behandling av denne tilstanden. Det er også tidligere avklart at anbefalinger om dette ikke skal inngå i det nasjonale handlingsprogrammet, og direktoratet har ikke planer om å utarbeide nasjonale faglige retningslinjer for FAP.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plasseres hos RHF-ene 01.06.2021. Ny kombinasjon av kjente virkestoff.

Metodevarsel			
1. Status og oppsummering			
Eflornithine/sulindac til behandling av voksne med familiær adenomatøs polypose (FAP)			
1.1 Oppsummering*			
Metoden er en ny kombinasjon av to eksisterende virkestoff. 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). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (1, 2).			
1.2 Kort om metoden	1.3 Metodetype	1.5 Finansieringsansvar	1.6 Fagområde
ATC-kode: NA Virkestoffnavn: Eflornithine/sulindac Handelsnavn: NA Legemiddelform: Tablett MT-søker/innehaver: Cancer Prevention Pharmaceuticals (1)	☒ Legemiddel ☐ Annet: <i>diagnostikk/tester/medisinsk utstyr, prosedyre/organisatoriske tiltak</i> 1.4 Tag (merknad) ☐ Vaksine ☐ Genterapi ☐ Medisinsk stråling ☐ Companion diagnostics ☐ Annet:	☒ Specialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd: blåresept ☐ Kommune ☐ Annet:	Mage- og tarmsykdommer
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 ☐ Juridiske konsekvenser ☒ Sikkerhet relativ til komparator ☐ Etske vurderinger ☒ Kostnader / Ressursbruk ☐ Organisatoriske konsekvenser ☒ Kostnadseffektivitet ☐ 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](#).

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Familiær adenomatøs polypose (FAP) er en tilstand karakterisert av hundrevis av polypper i mage-tarmsystemet, med debut av polypper i barne-/ungdomsalder. FAP er som oftest forårsaket av nedarvede mutasjoner i APC-genet. Ubehandlet FAP gir en risiko for utvikling av tykktarmskreft på nær 100 % innen 40 års alder. Det er sjeldnere kreftutvikling fra polypper i tolvfingertarmen og magesekken (3).

I 2018 ble det registrert mer enn 4 400 nye tilfeller av tykk- og endetarmskreft i Norge. Under 1 % av disse kan ha FAP (4).

Dagens behandling

Det foreligger nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft i tykktarm og endetarm (4). Dette ble sist oppdatert desember 2020. I henhold til handlingsprogrammet, er det anbefalt overvåkning årlig med koloskopi ved funn av polypper i endetarmen hos pasienter med FAP. Kirurgisk fjerning av polypper blir vurdert etter utbredelse, størrelse og mengde av polypper. De fleste FAP-pasienter opereres med forebyggende kolektomi (fjerning av tarm) eller proktokolektomi mellom 15 og 25 års alder. Kjemoprevensjon med bruk av COX2-hemmere ved FAP har vist reduksjon av størrelse og antall polypper, men er ikke anbefalt på grunn av kardiovaskulære bivirkninger.

Virkningsmekanisme

Eflornithine gir irreversibel hemming av ornitindekarboxylase, et enzym som kreves for polyaminbiosyntese, og hemmer derved dannelsen og spredningen av tumorceller. Sulindac, et NSAID, har potensiell antineoplastisk aktivitet (1).

Tidligere godkjent indikasjon

-

Mulig indikasjon

Behandling av voksne med familiær adenomatøs polypose (FAP) (1,2).

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:

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter diagnostisert med FAP og sykdoms involvering i duodenum og/eller tykk-/endetarm/pose (n=171)	En kombinasjon av 750 mg eflornithine og 150 mg sulindac	a: 750 mg eflornithine og placebo b: 150 mg sulindac og placebo	Utsatt tid til første forekomst av enhver FAP-relatert hendelse over 48 måneder	NCT01483144 Fase III	Mars 2019 Publikasjon foreligger

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	Ingen relevante identifisert.
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering (5).
Metodevarsel	Det foreligger minst ett relevant internasjonalt metodevarsel (1).

4. Referanser

1. Eflornithine: Specialist Pharmacy Service, NHS. [Oppdatert 22. september 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/eflornithine/>
2. Committee for medicinal products for human use (CHMP) Agenda for the meeting on 12-15 October 2020. European Medicines Agency. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-12-15-october-2020-meeting_en.pdf
3. Familiær adenomatøs polypose. E-håndbok Oslo universitetssykehus. Tilgjengelig fra: <https://ehandboken.ous-hf.no/document/66698>
4. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft i tykktarm og endetarm. Helsedirektoratet desember 2020. Tilgjengelig fra: <https://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/kreft-i-tykktarm-og-endetarm/innhold>
5. Eflornithine with sulindac for treating familial adenomatous polyposis (ID1543). London: National Institute for Health and Care Excellence. Proposed (GID-TA 10536). [oppdatert 20. august 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/proposed/gid-ta10536/documents>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
23.04.2021	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_071

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.).

Det er ingen nasjonale retningslinjer for behandling av familiær adenomatøs polypose

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

Det nasjonale handlingsprogrammet for tarmkreft omfatter ikke behandling av denne tilstanden. Det er også tidligere avklart at anbefalinger om dette ikke skal inngå i det nasjonale handlingsprogrammet, og direktoratet har ikke planer om å utarbeide nasjonale faglige retningslinjer for FAP.

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

Navn: Bente Bryhn
E-post: bente.bryhn@helseir.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 1.6.2021 NEI ☐

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

Ny kombinasjon av kjente virkestoff, definert som orphan drug

Saksnummer 115-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_072 Hydrokortison (Efmody) til behandling av medfødt binyrebarkhyperplasi hos ungdom ≥ 12 år og voksne (Metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarsel:

- Ny formulering av et eksisterende virkestoff.
- Kapsel med modifisert frisetting.
- Metoden fikk anbefaling om godkjenning av CHMP i EU i mars 2021.
- Det foreligger tre fase III studier hvorav resultater foreligger for en av studiene.
- Legemiddelverket foreslår en forenklet metodevurdering.

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

Helse Vest RHF:

Faglig innspill: Det er klinisk behov for metoden. Metoden er så langt ikke prøvd i Norge, men vi bruker konvensjonell hydrokortisonbehandling til denne pasientgruppen i dag, og vi ser behovet for et nytt preparat som gir mer fysiologisk virkningsprofil. Bør prioriteres for nasjonal metodevurdering, for vi ser pasienter som ikke blir optimalt regulert med dagens eksisterende behandlingsregime.

Samlet vurdering/prioritering: Metodevurdering anbefales

Helse Nord RHF:

Ingen innspill.

Helse Sør-Øst RHF:

Ingen innspill.

Helse Midt Norge RHF:

Ingen innspill.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Det er ingen nasjonale faglige retningslinjer som påvirkes.

Finansieringsdivisjonen: Ingen innspill.

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Hydrokortison (Efmody) til behandling av medfødt binyrebarkhyperplasi hos ungdom ≥ 12 år og voksne

1.1 Oppsummering

Metoden er en ny formulering av et eksisterende virkestoff. Metoden fikk anbefaling om godkjenning av CHMP i EU i mars 2021 (1).

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: H02AB09

Handelsnavn: Efmody

Virkestoffnavn:
Hydrokortison

Legemiddelform: Kapsel
med modifisert frisetting

MT-søker/innehaver:
Diurnal Europe BV (1, 8)

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

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

1.6 Fagområde

Endokrine sykdommer

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
- Kommentar:**
- ☐ Juridiske konsekvenser
- ☐ Ethiske 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](#).

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

CAH er en forkortelse for *congenital adrenal hyperplasia*, som betyr medfødt forstørrede binyrer. CAH er en hormonforstyrrelse (ACTH-hormonet) som skyldes en enzymsvikt i binyrebarken. Dette fører til for lav produksjon av kortisol og aldosteron, og for høy produksjon av androgene hormoner. Den vanligste årsaken til CAH er en genfeil i CYP21A2-genet som fører til at et enzym (21-hydroxylase) i binyrebarken ikke virker som det skal. Det er to former for CAH, den alvorlig *salttapende* og *ikke salttapende* form. Den *salttapende* formen kan gi alvorlig enzymsvikt med utilstrekkelig kortisol- og aldeosteronproduksjon som kan føre til uttørring, dårlig allmenntilstand og alvorlig akutt sykdom. Den *ikke salttapende* formen kan gi mer gradvise symptomer med tidlig pubertet, rask høydevekst og tidlig kjønnsbehåring i tidlig barnealder (2).

CAH er en diagnosene som hører inn under nyfødtscreeningen, der prøven vil vise om barnet har CAH. I Norge fødes det om lag seks barn årlig med tilstanden (3).

Dagens behandling

CAH krever en livslang medisinsk behandling med tilførsel av kortisol (hydrokortison) og noen ganger også aldosteron. Kirurgi, hormonbehandling, psykososiale tiltak og annen behandling vurderes ut fra individuelle behov (2).

Glukokortikoider gis for å supprimere ATCH-utskillelsen og opphever derved overproduksjonen av androgener, samt erstatter en eventuell mangel på kortisol (hydrokortison) og mineralkortikoid (fludrokortison) (4).

Virkningsmekanisme	Hydrokortison er et glukokortikoid som produseres naturlig i binyrebarken. Glukokortikoider forårsaker en rekke viktige prosesser knyttet til blant annet metabolisme og stressregulering (5).
Tidligere godkjent indikasjon	NA
Mulig indikasjon	Behandling av medfødt binyrebarkhyperplasi hos ungdom ≥ 12 år og voksne (8).
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) 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 år) med kjent CAH diagnostisert i barndommen (n=122)	5, 10 eller 20 mg hydrokortison basert på tidligere glukokortikoidterapi og titrert ved 4 og 12 uker hvis nødvendig	Standard glukokortikoidterapi etter pasientenes vanlige rutine	Endring i gjennomsnittlig 24-timers «Standard Deviation Score» profil for 17-OHP (17-Hydroxyprogesterone) etter 24 uker	NCT02716818 Fase III	Juli 2018
Pasienter ≥16 år med kjent CAH diagnostisert i barndommen (n=132)	5, 10 eller 20 mg hydrokortison	Standardbehandling	Responshastighet etter 52 uker	NCT03532022 Fase III	Oktober 2021
Pasienter (≥18 år) med CAH som har vært med på en klinisk studie av hydrokortison (n=92)	Åpen studie der tidligere studiepasienter fortsatt får eller blir tilbudt behandling med hydrokortison	-	Hendelser av behandlingsrelaterte bivirkninger etter 2,5 år	NCT03062280 Fase III	Februar 2020

3.2 Metodevurderinger og -varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	Metoden, men med en annen indikasjon, er foreslått til nasjonal vurdering (for status se NyeMetoder ID2019 17)
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (6,7).
Metodevarsel	Ingen relevante identifisert.

4. Referanser

1. Hydrocortisone: Specialist Pharmacy Service, NHS. [oppdatert 28. januar 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/hydrocortisone/>
2. Medfødt binyrebarksvikt (CAH): Norsk helseinformatikk, NHI. [oppdatert: 05.12.2018]. Tilgjengelig fra: <https://nhi.no/sykdommer/sjeldne-tilstander/a/adrenogenitalt-syndrom/>
3. Medfødt binyrebarksvikt (CAH): Senter for sjeldne diagnoser. [oppdatert 30. juni 2020]. Hentet 31. august 2020, tilgjengelig fra: [https://sjeldnediagnoser.no/home/sjeldnediagnoser/Medf%C3%B8dt%20binyrebarksvikt%20\(CAH\)/8674](https://sjeldnediagnoser.no/home/sjeldnediagnoser/Medf%C3%B8dt%20binyrebarksvikt%20(CAH)/8674)
4. T3.5.2.3 Medfødt binyrebarkhyperplasi: Norsk elektronisk legemiddelhåndbok, NEL. [oppdatert: 21.12.2015]. Tilgjengelig fra: https://www.legemiddelhandboka.no/T3.5.2.3/Medf%C3%B8dt_binyrebarkhyperplasi
5. L3.7.1.1 Hydrokortison: Norsk elektronisk legemiddelhåndbok, NEL. [oppdatert: 11.02.2016]. Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelhandboka.no/L3.7.1.1/Hydrokortison>
6. Ng SM, Stepien KM, Krishan A. [Glucocorticoid replacement regimens for treating congenital adrenal hyperplasia](#). Cochrane Database Syst Rev. 2020;(3):CD012517.
7. Whittle E, Falhammar H. [Glucocorticoid Regimens in the Treatment of Congenital Adrenal Hyperplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis](#). J Endocr Soc. 2019;3(6):1227-1245.
8. Efmody – Opinion summaries, European Medicines Agency [oppdatert 26.03.21]. Tilgjengelig fra: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/efmody>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
23.04.2021	Laget metodevarsel
11.05.2021	Oppdatert metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

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 LM046_2021: Hydrokortison (Efmody) til behandling av medfødt binyrebarkhyperplasi hos ungdom >12 år og voksne	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Jeg kjenner til metoden etter å ha lest publiserte forskningsartikler
Er det klinisk behov for metoden?	Ja
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Denne metoden er så langt ikke prøvd i Norge, men vi bruker konvensjonell hydrokortisonbehandling til denne pasientgruppen i dag, og vi ser behovet for et nytt preparat som gir mer fysiologisk virkningsprofil.
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Ja, for vi ser pasienter som ikke blir optimalt regulert med dagens eksisterende behandlingsregime
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)	Etablerte alternativer er behandling med kortisonacetat eller med hydrokortison (Alkindi)
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Eirik Vangsøy Hansen	Seksjonsoverlege, Seksjon for Endokrinologi og Metabolisme	Barne- og Ungdomsklinikken, Haukeland Universitetssykehus

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

Metodevurdering anbefales

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_072

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 116-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_073 Burosumab (Crysvita) til behandling av FGF23-relatert hypofosfatemi hos pasienter ≥ 1 år med tumorindusert osteomalasi (TIO) assosiert med fosfataturiske mesenkymale svulster som ikke kan lokaliseres, eller ikke er egnet for kirurgisk fjerning (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Indikasjonsutvidelse. Har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos EMA. Fikk MT i USA i juni 2020.
- Tilkjent orphan drug designation.
- Legemiddelform: Injeksjonsvæske, oppløsning.
- Burosumab er et humant monoklonalt IgG1 antistoff som gjenkjenner og binder fibroblast vekstfaktor 23 (FGF23).
- Tumorindusert osteomalasi (TIO) er et ekstremt sjeldent syndrom som gir skjelettsmerter, brudd og muskelsvakhet. Det er forårsaket av svulster som frigjør fibroblast vekstfaktor 23 (FGF23), noe som reduserer fosfatreabsorpsjon og kan forårsake hypofosfatemi og osteomalasi.
- Det er rapportert om ca. 500 tilfeller i verden totalt.
- Det er identifisert to åpne kliniske fase II-studier uten kontrollgruppe, resultater foreligger.
- Statens legemiddelverk foreslår ingen metodevurdering.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

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 nasjonale faglige retningslinjer påvirkes. Helsedirektoratet ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret er plassert hos RHF-ene fra 1.5.2018.

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Burosumab (Crysvita) til behandling av FGF23-relatert hypofosfatemi hos pasienter ≥ 1 år med tumorindusert osteomalasi (TIO) assosiert med fosfataturiske mesenkymale svulster som ikke kan lokaliseres, eller ikke er egnet for kirurgisk fjerning

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 fikk MT i USA i juni 2020. Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (1, 2).

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: M05BX05

Virkestoffnavn: burosumab

Handelsnavn: Crysvita

Legemiddelform:
injeksjonsvæske,
oppløsning

MT-søker/innehaver:
Kyowa Kirin Holdings B.V.
(2, 3)

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

Endokrine sykdommer

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://nyemetoder.no).

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Tumorindusert osteomalasi (TIO) er et ekstremt sjeldent syndrom som klinisk er preget av skjelettsmerter, brudd og muskelsvakhet. Det er forårsaket av svulster (tumorer) som frigjør fibroblast vekstfaktor 23 (FGF23), noe som reduserer fosfatreabsorpsjon. Dermed kan svulsten forårsake hypofosfatemi og osteomalasi:

- Hypofosfatemi er en tilstand med for lav konsentrasjon av fosfat i blodet, som fører til muskelsvakhet og skjelettsmerter.
- Osteomalasi er en skjelettsykdom som skyldes redusert innhold av kalsiumsalter i knoklene. Skjelettet blir demineralisert, og dette fører til at knoklene kan bøyes og deformeres.

Årsakene til svulstene som forårsaker TIO er ukjent. Det er mest sannsynlig at disse svulstene utvikler seg ved en tilfeldighet. De fleste svulstene som forårsaker TIO er små og langsomt voksende, og er kjent som fosfataturiske mesenkymale svulster. Disse svulstene forekommer oftest i huden, muskler eller i skjelettet i armer og bein, og er som oftest godartede (noe som betyr at de ikke er forbundet med kreft).

TIO forekommer vanligvis hos voksne, men syndromet kan også forekomme hos barn. Gjennomsnittsalderen er på 40-45 år ved diagnosetidspunkt, og syndromet har en lik kjønnsfordeling. Cirka 500 tilfeller av TIO har blitt rapportert over hele verden, noe som betyr at syndromet er svært sjeldent. Metoden er tilkjent orphan drug designation (5-7).

Dagens behandling

Osteomalasi behandles ved å korrigere årsaken til demineraliseringen. Det første behandlingsalternativet er fullstendig reseksjon av svulstene som forårsaker TIO (dvs. fjerning av svulstene). Kirurgi regnes som det eneste kurative behandlingsalternativet. Noen ganger er fullstendig reseksjon ikke mulig på grunn av at svulstene befinner seg i områder som er vanskelige å nå eller fordi kirurgi sannsynligvis vil føre til betydelig sykdom. Lokalisering av disse svulstene er ofte utfordrende siden de vanligvis er veldig små i størrelse og langsomt voksende. Når det ikke er mulig å oppdage og/eller fullstendig fjerne svulsten, består behandlingen av å korrigere fosfatmangel, samt kosttilskudd med vitamin D. Dette bør fortsettes så lenge svulsten ikke er fjernet. Behandling med fosfat tatt peroralt fører ofte til bivirkninger som magesmerter, diaré, og redusert nyrefunksjon (5)(7).

Virkningsmekanisme

Burosumab er et humant monoklonalt IgG1 antistoff som gjenkjenner og binder fibroblast vekstfaktor 23 (FGF23). Bindingen hemmer den biologiske aktiviteten av FGF23, som har en nøkkelrolle i regulering av nyrenes utskillelse av fosfat og dannelsen av vitamin D3. Den antatte effekten av burosumab kommer av økt fosfatreopptak i nyrene, samt økt produksjon av vitamin D3, som bidrar til å øke absorpsjon av fosfat og kalsium i tarmen (3-4).

Tidligere godkjent indikasjon

Behandling av X-bundet hypofosfatemi (XLH) med radiografisk verifisert bensykdom hos barn som er 1 år eller eldre og ungdom med skjelett i vekst (3).

Mulig indikasjon

«Treatment of FGF23-related hypophosphataemia in tumour-induced osteomalacia (TIO) associated with phosphaturic mesenchymal tumours that cannot be curatively resected or localised in patients aged 1 year and over» (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 kliniske studier (åpne fase II-studier uten kontrollgruppe).

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter (≥ 18 år) med TIO/ENS*-relatert osteomalasi som ikke kunne kureres ved fjerning av den underliggende svulsten, og som har hypofosfateremi (N = 17) (*ENS: epidermal nevus syndrom)	0,3 mg/kg kroppsvekt burosumab gitt som subkutane injeksjoner hver 4. uke. Dosen kunne økes opptil en maksimaldose på 2,0 mg/kg hver 2. uke.	Ingen.	<u>Primære:</u> andel deltakere som oppnår normalisering av fosfatnivå, ++ <u>Sekundære:</u> livskvalitet (SF-36), bivirkninger, ++	NCT02304367 Åpen, fase II-studie uten kontrollarm.	Resultater foreligger.
Pasienter (≥ 18 år) med TIO/ENS som ikke kunne kureres ved fjerning av den underliggende svulsten, og som har hypofosfateremi (N = 13)	Burosumab gitt som subkutane injeksjoner hver 4. uke (doseringen var pasientavhengig).	Ingen.	<u>Primære:</u> fosfatnivå ved hvert testtidspunkt <u>Sekundære:</u> bivirkninger, ++	NCT02722798 Åpen, individuell dosejusteringsstudie (fase II) uten kontrollarm.	Interim resultater foreligger. Estimert til å være avsluttet i desember 2020.

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Metoden, men med andre indikasjoner er foreslått til nasjonal vurdering (for status se NyeMetoder ID2018_021 og ID2019_129).
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Ingen relevante identifisert.
Metodevarsel	- Det foreligger minst et relevant metodevarsel (1)(7).

4. Referanser

- (1) Burosumab. Specialist Pharmacy Service. [oppdatert 1 februar 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/burosumab/>
- (2) Committee for medicinal products for human use (CHMP). Agenda for the meeting on 25-29 January 2021. European Medicines Agency. [oppdatert 26 januar 2021]. Tilgjengelig fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-25-29-january-2021-meeting .pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-25-29-january-2021-meeting.pdf)
- (3) Preparatomtale Crysvisa. European Medicines Agency. [oppdatert 26 februar 2020]. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/crysvisa-epar-product-information_no.pdf
- (4) Burosumab (Crysvisa) til behandling av X-bundet hypofosfatemi (XLH). MedNytt. [oppdatert 7 mars 2018]. Tilgjengelig fra: [https://nyemetoder.no/Documents/Forslag/ID2018_021_Burosumab%20\(Crysvisa\)\(Metodevarsel\).pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Forslag/ID2018_021_Burosumab%20(Crysvisa)(Metodevarsel).pdf)
- (5) Osteomalasi. Store medisinske leksikon. [oppdatert 12 november 2020]. Tilgjengelig fra: <https://sml.snl.no/osteomalasi>
- (6) Hypofosfatemi. Store medisinske leksikon. [oppdatert 13 oktober 2020]. Tilgjengelig fra: <https://sml.snl.no/hypofosfatemi>
- (7) Burosumab for tumour-induced osteomalacia. National Institute for Health Research (NIHR) Innovation Observatory. [oppdatert januar 2021]. Tilgjengelig fra: http://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/2021/01/11027-TSID_10507-Burosumab-for-Hypophosphataemia-in-Tumour-Induced-Osteomalacia-V1.0-JAN2021-NON-CONF.pdf

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
23.04.2021	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_073

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 1.5.2018 NEI ☐

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

Burosumab ble plassert hos RHF-ene 1.5.2018

Saksnummer: 117-21

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Sekretariatet for nye metoder
Dato:	10.05.2021

ID2020_037 Acalabrutinib (Calquence) til behandling av voksne pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL)/ småcellet lymfocytært lymfom (SLL). Innspill fra firma.

Hva saken handler om i korte trekk

ID2020_037 fikk følgende beslutning i Bestillerforum for nye metoder 22.06.2020 (Sak 106-20):

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for acalabrutinib (Calquence) til behandling av voksne pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL)/ småcellet lymfocytært lymfom (SLL).

AstraZeneca ønsker å levere dokumentasjon på denne bestillingen. Bestillingen er imidlertid svært omfattende, og AstraZeneca mener det vil være hensiktsmessig og tidsbesparende å dele opp bestillingen i minimum to bestillinger.

AstraZeneca foreslår derfor å dele bestilling ID 2020_037 i to, og tilordne et nytt bestillingsnummer til den ene av disse to slik at det kan leveres to ulike analyser:

1. En forenklet metodevurdering med en oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader sett i forhold til relevante behandlingsalternativer i norsk klinisk praksis (løp D) for acalabrutinib (Calquence) til behandling av pasienter med kronisk lymfatisk leukemi som har mottatt minst en behandlingslinje tidligere samt til pasienter i førstelinje når det foreligger 17p-delesjon eller TP53-mutasjon hos pasienter hvor kjemo-/immunterapi ikke er egnet.
2. En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) for acalabrutinib (Calquence) til behandling av tidligere ubehandlede, voksne pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som ikke er egnet for behandling med FCR-regimet grunnet komorbiditet og/eller alder.

Merk også at den endelige indikasjonsteksten ikke inneholder gruppen benevnt som pasienter med småcellet lymfocytært lymfom (SLL), og dette bør derfor fjernes fra bestillingsordlyden.

Vedlegg: Innspill fra firma

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_037
Metodens tittel:	Behandling av voksne pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL)/ småcellet lymfocytært lymfom (SLL)

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Navn	Anette Grøvan
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	AstraZeneca
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	anette.groevan@astrazeneca.com

3. Oppsummert innspill til metoden
I sak ID2020_037 gav Bestillerforum i juni 2020 følgende oppdrag: En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for acalabrutinib (Calquence) til behandling av voksne pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL)/ småcellet lymfocytært lymfom (SLL). AstraZeneca ønsker å levere dokumentasjon på denne bestillingen. Bestillingen er imidlertid svært omfattende, og AstraZeneca mener det vil være hensiktsmessig og tidsbesparende å dele opp bestillingen i minimum to bestillinger. Bakgrunn: AstraZeneca har nå fått markedsføringstillatelse for acalabrutinib (Calquence) med følgende tekst:

4.1 Indikasjoner (ref.1. preparatomtale)

- Calquence som monoterapi, eller i kombinasjon med obinutuzumab, er indisert til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL).
- Calquence som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som har fått minst én tidligere behandling.

Tilgjengelige kliniske data:

Datagrunnlaget for innvilgelse av markedsføringstillatelse bygger på separate studier for første og andre linje (ref 2 og 3): I første linje er effekt av acalabrutinib undersøkt som monoterapi og i kombinasjon med obinutuzumab, komparator er obinutuzumab i kombinasjon med klorambucil. I andre linje er effekt av acalabrutinib monoterapi undersøkt mot behandlers valg av rituksimab i kombinasjon med idelalisib eller rituksimab i kombinasjon med bendamustin.

Fludarabin, cyklofosamid og rituximab (FCR) er i dag det behandlingsregimet som anbefales i gjeldende nasjonale handlingsprogram som førstelinjebehandling av yngre (< 65–70 år) pasienter i god form og uten vesentlig komorbiditet (ref.4).

De kliniske dataene som foreligger for acalabrutinib fra pivotalstudien for førstelinje (ref. 2), inkluderte pasienter som var eldre og/eller med komorbiditeter som gjorde dem uegnet for behandling med FCR. Blant annet var inklusjonskriterium kreatininclearance på 30–69 ml / min, kumulativ sykdomsskala – geriatrik > 6, eller alder (≥65 år). Denne gruppen benevnes som såkalt «unfit» pasienter.

Legemiddelmyndighetene innvilget også indikasjon for bruk av acalabrutinib hos yngre og friskere pasienter med KLL, men dette var basert på en ekstrapolering av effekt fra «unfit»-studiegruppen (ref. 5). Med bakgrunn i tilgjengelige data vil det kunne leveres en kostnad-nyttevurdering for førstelinjepasienter karakterisert som «unfit» eller uegnet for FCR-behandlingsregimet. Dette samsvarer med den pasientpopulasjonen i førstelinje som er vurdert som aktuelle for behandling med acalabrutinib i flere andre land, blant annet UK (NICE, ref 6), og det er trolig denne gruppen pasienter som vil være aktuelle for behandling også i norsk klinisk praksis. Anbefalt behandling for denne gruppen i dag er bendamustin + rituksimab, eller klorambucil + obinutuzumab (ref.4).

Det foreligger ikke kliniske data fra head to head studier mot de aktuelle komparatorene ibrutinib (Imbruvika) og/eller venetoklaks (Venclyxto). I mangel av dette er det utført indirekte sammenligninger med ulike metodikk for sammenligning av acalabrutinib mot relevante komparatorer for norsk klinisk praksis.

Tidligere bestillinger, metodervurderinger og beslutninger:

Det er gjort mange bestillinger i Nye Metoder-systemet innenfor terapiområdet KLL. De aktuelle bestillinger for ibrutinib (Imbruvika) og venetoklaks (Venclyxto) er oppdelt i første- og andrelinje samt flere bestillinger på ulike subgrupper og kombinasjoner med ulike legemidler, (ref. 7 og 8).

Det er allerede utført metodevurderinger og tatt beslutninger om innføring av legemidlene ibrutinib (Imbruvika) og venetoklaks (Venclyxto) for deler av pasientpopulasjonen som omfattes av bestillingen ID2020_037. I tillegg er det etablert anbuds konkurranse av Sykehusinnkjøp HF, LIS, innenfor terapiområdet for denne delen av pasientgruppen. Med bakgrunn i dette vil det være mulig å vurdere om prioriteringskriteriene er oppfylt via en forenklet hurtigmetodevurdering av acalabrutinib til bruk hos pasienter som har mottatt minst en

behandlingslinje tidligere, samt for pasienter i førstelinje når *det foreligger* 17p-delesjon eller TP53-mutasjon hos pasienter hvor kjemo-/immunoterapi ikke er egnet. Denne analysen vil kunne bestå av en indirekte sammenligning med relevant innført legemiddel innenfor terapiområdet, samt en tilhørende kostnadssammenligning.

Videre vil en ytterligere bestilling av en kostnad-nytteanalyse for en bredere populasjon i første linje være aktuelt. Dette vil gjelde for populasjonen definert som «unfit», det vil si uegnet for behandling med FCR- regimet. For dette området er det ikke innført noen behandling p.t.. Trolig vil det være hensiktsmessig å metodevurdere acalabrutinib til bruk for denne gruppen i en egen bestilling. Dette er en mer omfattende og tidkrevende metodevurdering, og det finnes ikke noe tidligere vurdering av kostnadseffektivitet for denne pasientgruppen som gjør en forenklet metodevurdering tilstrekkelig for å vurdere om prioriteringskriteriene er oppfylt.

Oppsummering:

Med utgangspunkt i tilgjengelig datagrunnlag samt tidligere metodevurderinger og beslutninger om innføring av konkurrerende legemidler, forelår AstraZeneca en deling av bestilling ID2020_037. En oppdeling av ID 2020_037 til to bestillinger slik foreslått, vil gi et beslutningsgrunnlag som følger etablerte strukturer for dette terapiområdet når det gjelder tidligere bestillinger, beslutninger og anbud. Videre vil en bestilling av en forenklet hurtigmetodevurdering for deler av bestillingen trolig kunne gjøre at vurdering av innsendt dokumentasjon kan gjennomføres raskere og dermed ved en eventuell innføring, kunne gi klinikere og pasienter raskere tilgang til et nytt behandlingsalternativ.

AstraZeneca foreslår derfor å dele bestilling ID 2020_037 i to, og tilordne et nytt bestillingsnummer til den ene av disse to slik at det kan leveres to ulike analyser:

1. En forenklet metodevurdering med en oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader sett i forhold til relevante behandlingsalternativer i norsk klinisk praksis (løp D) for acalabrutinib (Calquence) til behandling av pasienter med kronisk lymfatisk leukemi som har mottatt minst en behandlingslinje tidligere samt til pasienter i førstelinje når det foreligger 17p-delesjon eller TP53-mutasjon hos pasienter hvor kjemo-/immunoterapi ikke er egnet.
2. En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) for acalabrutinib (Calquence) til behandling av tidligere ubehandlede, voksne pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som ikke er egnet for behandling med FCR-regimet grunnet komorbiditet og/eller alder.

Merk også at den endelige indikasjonsteksten ikke inneholder gruppen benevnt som pasienter med småcellet lymfocytært lymfom (SLL), og dette bør derfor fjernes fra bestillingsordlyden.

Referanser:

1. Calquence (acalabrutinib) preparatomtale https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/calquence-epar-product-information_no.pdf
2. Sharman, J.P., et al., *Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naïve chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial*. Lancet, 2020. 395(10232): p. 1278-1291.
3. Ghia, P., et al., *ASCEND: Phase III, Randomized Trial of Acalabrutinib Versus Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia*. J Clin Oncol, 2020. 38(25): p. 2849-2861.
4. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer, 2020 <https://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/maligne-blodsykdommer/kronisk-lymfatisk-leukemi-kll/behandling>

5. EMA Review of Acalabrutinib for the Treatment of Adult Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia Delgado J. , Josephson F., Camarero J., et al, The Oncologist volume 26 issue 3 pages 242-249 March 2021 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33486852/>
6. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE) Final appraisal document Acalabrutinib for treating chronic lymphocytic leukaemia, March 2021 <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10532/documents/final-appraisal-determination-document>
7. Nye Metoder. Ibrutinib (Imbruvica) - Indikasjon I. Available from: <https://nyemetoder.no/metoder/ibrutinib-imbruvica-indikasjon-i>
8. Nye Metoder. Venetoklaks (Venclyxto) - Indikasjon II. Available from: <https://nyemetoder.no/metoder/venetoklaks-venclyxto-indikasjon-ii>

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:

- ASSURE -studien startet i juni 2020. 21 pasienter er inkludert i Norge, og har fått acalabrutinib

Hvor er eventuelt metoden i bruk: Kun studiesenter:

- Haukeland, St Olav og Ahus

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

Beskriv kortfattet: Metoden er aktuell som behandling av kronisk lymfatisk leukemi hos tidligere ubehandlede pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som ikke er egnet for behandling med standard kjemo-immunterapi i første linje, og pasienter med KLL som har fått minst en linje med behandling tidligere.

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

Beskriv kortfattet: Legemidlene ibrutinib og venetoklaks er innført og tatt i bruk til deler av pasientgruppen som er omfattet av bestillingen. Disse to er ansett som faglig likeverdig av spesialistgruppen og anbudsutsatt.

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

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

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

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

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

Dato for innvilgelse av MT i Norge 05.11.2020.

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:

Forfatter av innspillet er ansatt i AstraZeneca som eier og markedsfører Calquence (acalabrutinib).

Saksnummer: 118-21

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Folkehelseinstituttet
Dato:	19.05.2021

Hva saken omhandler i korte trekk

- Folkehelseinstituttet har fått i oppdrag å gjennomføre fullstendig metodevurdering av screening for svangerskapsforgiftning ved bruk av algoritme (ID2021_033)
- En eventuell beslutning om bruk av en slik algoritme vil gripe inn i Nasjonal faglig retningslinje for svangerskapsomsorg og vil ha konsekvenser for organisering av svangerskapsomsorgen også utenfor spesialisthelsetjenesten
- For å unngå utilsiktede konsekvenser av en eventuell beslutning er det viktig å involvere relevante faggrupper utenfor spesialisthelsetjenesten i metodevurderingen
- Når det kommer til involvering av fageksperter utenfor spesialisthelsetjenesten finnes ingen etablerte rutiner som beskriver hvilke faggrupper som bør inviteres, hvordan utnevning skal skje, hvilken rolle fagekspertene skal ha i metodevurderinger eller hvordan disse skal honoreres

Bakgrunn for saken

Folkehelseinstituttet har fått i oppdrag å gjennomføre fullstendig metodevurdering av screening for svangerskapsforgiftning ved bruk av algoritme. Oppfølgingstilbudet av gravide er styrt av Nasjonal faglig retningslinje for svangerskapsomsorg, og baserer seg på at gravide i stor grad følges opp av fastlege og/eller jordmor i primærhelsetjenesten. Retningslinjen beskriver at fastlege og/eller jordmor bør følge nøye med på gravide med kjente risikofaktorer for utvikling av svangerskapsforgiftning.

Preeklampsi forekommer i ca. tre prosent av alle graviditeter, I perioden 1967-1978 ble dødfødsel rapportert i 4,4 % av alle svangerskap med svangerskapsforgiftning mot 1,0 % i normale svangerskap. Denne andelen falt til 0,6 % i perioden 1991-2003 (0,4 % i svangerskap uten svangerskapsforgiftning). Reduksjonen i antall dødfødsler settes gjerne i sammenheng med at gravide i risikogrupper følges tett i primærhelsetjenesten og henvises til spesialisthelsetjenesten ved behov. Det er viktig å avklare hvordan screening for svangerskapsforgiftning vil påvirke oppfølgingsansvar og ansvarsdeling mellom spesialist og primærhelsetjeneste. Innføring av ny algoritme for screening av svangerskapsforgiftning kan innebære en ansvarsforskyvning, men også at primærhelsetjenesten får ansvar for å følge opp et større antall gravide som behandles med blodplatehemmende medisiner. Endring i oppfølgingsansvar kan bidra til kompetanselekkasje i primærhelsetjenesten som er viktig å belyse før det tas en beslutning om å innføre en screening for svangerskapsforgiftning.

Folkehelseinstituttet mener det er viktig å erkjenne at svangerskapsomsorgen er et tverrfaglig felt. Det kan være uheldig dersom systemet Nye metoder tar beslutninger som i så stor grad påvirker primærhelsetjenesten. Gitt at Nye metoder fortsatt anses som riktig instans for å vurdere innføring av ny algoritme for svangerskapsforgiftning er det viktig at

representanter fra primærhelsetjenesten involveres i arbeidet på lik linje med fageksperter fra RHF'ene. Det er imidlertid ikke etablert rutiner som beskriver hvilke faggrupper som bør inviteres og hvordan utnevning skal skje.

Til diskusjon

1. En eventuell ja-beslutning i sak ID2021_033 vil i stor grad kunne påvirke primærhelsetjenestens rolle i oppfølgingen av gravide. Ønsker Bestillerforum for nye metoder å opprettholde bestillingen av en metodevurdering i ID2021_033?
2. Hvis ja på punkt 1: Støtter Bestillerforum for nye metoder at det er nødvendig å involvere fageksperter fra primærhelsetjenesten i ID2021_033?
3. Hvordan skal disse fagekspertene identifiseres og rekrutteres? Skal oppnevning skje via sekretariatet eller av FHI?
4. Skal de fageksperter som ikke er ansatte i spesialisthelsetjenesten kompenseres, og hvem skal finansiere dette?

Saksnummer: 119-21

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Sekretariatet for nye metoder
Dato:	20.05.2021

ID2014_022 Autolog stamcelletransplantasjon ved MS – videre oppfølging

Hva saken handler om i korte trekk

Metoden ID2014_022 Autolog stamcelletransplantasjon ved multippel sklerose (MS) ble meldt inn som forslag til Nye metoder i 2014 av Haukeland Universitetssykehus HF. Saken var i Beslutningsforum for nye metoder 14.03.2016 og fikk følgende beslutning: «*Alle pasienter som får tilbud i Norge om autolog stamcelletransplantasjon ved multippel sklerose skal være omfattet av et vitenskapelig studium*».

Bakgrunn for saken

Sekretariatet for Nye metoder har på vegne av Beslutningsforum mottatt mange e-poster fra privatpersoner med krav om å få stamcelletransplantasjon i Norge (se vedlegg for eks. på e-post).

Sekretariatet for nye metoder har vært i kontakt med Lars Bø ved Nasjonal kompetansetjeneste for MS, Haukeland Universitetssykehus som leder studien på autolog stamcelletransplantasjon ved MS. Han opplyser at status nå i mai 2021 er at de vil kunne nå det nødvendige (og planlagte) pasientantallet som skal inkluderes i studien om ca. 3 år fra nå (se vedlegg for hele e-posten). Det er nå fem år siden saken var i Beslutningsforum for nye metoder og flere år til studien vil være ferdigstilt. Sekretariatet for nye metoder kan oppdatere nettsidene med ny informasjon om den pågående studien, men ber samtidig om at Bestillerforum for nye metoder tar stilling til:

- Er det behov for å se på saken/metoden igjen?
- Hvordan best svare ut den pågående kampanjen?

Vedlegg:

1. E-poster med krav om autolog stamcelletransplantasjon i Norge (unntatt offentligheten)
2. E-post fra Lars Bø, Nasjonal kompetansetjeneste for MS, Haukeland Universitetssykehus
Lenke til metodesiden: <https://nyemetoder.no/metoder/autolog-stamcelletransplantasjon>

Ellen Nilsen

Fra: Bø, Lars <lars.bo@helse-bergen.no>
Sendt: onsdag 28. april 2021 14:53
Til: Ellen Nilsen
Kopi: Vangen, Bente
Emne: Status for studien på autolog stamcelletransplantasjon!

Hei,

Her er oppdatert informasjon om studien:

Det pågår en behandlingsstudie av autolog stamcelletransplantasjon (HSCT) ved multipel sklerose (MS), hvor HSCT sammenlignes med høypotente forebyggende MS-standardbehandlinger.

Studien er randomisert, og det planlegges 50 pasienter i hver gruppe. Studien er ledet fra Haukeland universitetssjukehus i Bergen, med studiesentre også ved AHUS i Lørenskog, St. Olavs hospital i Trondheim, og UNN i Tromsø.

Alle norske MS-pasienter som fyller studiekriteriene kan inkluderes i studien. I tillegg er det studiesentre også i Sverige, Danmark og Nederland. Nå under covid-pandemien har de utenlandske sentrene i stor grad ikke kunnet inkludere pasienter, og det har også vært en pause i studien i Norge. Nå er studien aktiv i Norge, og covid gjør at en langt større andel av studiepasientene må rekrutteres her i Norge for å kunne nå det nødvendige pasientantallet. Nylig bevilget Stortinget ekstra midler som gjør dette mulig. Så langt er 53 pasienter inkludert i studien, 50 av disse fra Norge.

Det gjøres nå en endring i studiekriteriene, slik at MS-pasienter som har vært behandlet med rituksimab og har opplevd ny sykdomsaktivitet også kan inkluderes i studien. Dette er en viktig endring, siden rituksimab nå er den hyppigst brukte sykdomsbegrensende MS-behandlingen i Norge (og Sverige). Hovedsakelig på grunn av covid har det tatt lengre tid enn planlagt å få inkludert et tilstrekkelig antall pasienter. Ut fra rekrutteringstakten ser det ut til at vi vil kunne nå det nødvendige (og planlagte) pasientantallet ca. 3 år fra nå.

Gi beskjed hvis det er behov for mer informasjon!

Vennlig hilsen

Lars Bø
Overlege/professor
Prosjektleder RAM-MS
Leder for Nasjonal kompetansetjeneste for MS
Nevrologisk avdeling
Haukeland universitetssjukehus/Universitetet i Bergen
55976186 / +4797432421
www.helse-bergen.no



Fra: Ellen Nilsen <Ellen.Nilsen@helse-sorost.no>
Sendt: onsdag 28. april 2021 07:53
Til: Bø, Lars <lars.bo@helse-bergen.no>
Emne: VS: Status for studien på autolog stamcelletransplantasjon!

Hei,

Saksnummer: 120-21

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Sekretariatet for nye metoder
Dato:	20.05.2021

Utskrivning av CGM til diabetes type 2 pasienter – oppfølging av sak 074-21 fra Bestillerforum 22. mars 2021

Hva saken handler om i korte trekk

Saken var oppe i Bestillerforum 22. mars 2021 (sak 074-21) og følgende står i protokollen:

«Sekretariatet for Nye metoder tar kontakt med Helse- og omsorgsdepartementet for å etterspørre prosess for å avklare finansieringsansvaret for pasienter med diabetes type 2. Saken tas så tilbake til Bestillerforum for nye metoder for å avklare videre prosess.

Beslutning:

Viser til gjeldende beslutning tatt av Beslutningsforum for nye metoder 14.05.2018 (ID2016_044) og presiserer følgende: Flash glukosemåleren – Freestyle Libre kan innføres til behandling/oppfølging av barn (fram til fylte 18 år som er spesialisthelsetjenestens ansvar) med diabetes type 1 og andre typer diabetes.»

Sekretariatet har vært i kontakt med Helse- og omsorgsdepartementet som har gitt følgende tilbakemelding: «Med dagens regelverk kan ikke CGM-utstyr, verken til diabetes type 1 eller 2, dekkes av folketrygden gjennom blåreseptordningen. Helse- og omsorgsdepartementet er i gang med et arbeid for blant annet å klargjøre når hhv folketrygden og de regionale helseforetakene har finansieringsansvaret, samt hvordan nytt utstyr/forbruksmateriell som anses som folketrygdens finansieringsansvar skal vurderes for opptak i blåreseptordningen. Det tas sikte på å sende et forslag på høring i løpet av 2021. Dette kan få betydning for utstyr og forbruksmateriell til pasienter med diabetes type 2, men det er for tidlig å konkludere hva som blir utfallet».

Mot bakgrunn av tilbakemeldingen fra Helse- og omsorgsdepartementet bes Bestillerforum for nye metoder om å drøfte videre håndtering av saken.

Vedlegg:

1. Notat til Bestillerforum 22. mars 2021 - Utskrivning av CGM til diabetes type 2 pasienter
2. Utskrivning av CGM til diabetes type 2 pasienter (konfidensielt dokument)

Saksnummer: 074-21

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder og Folkehelseinstituttet
Dato:	12.03.2021

Utskrivning av CGM til diabetes type 2 pasienter

Hva saken omhandler i korte trekk

Sykehusinnkjøp HF har i et notat (vedlagt saken) skrevet at de får melding fra flere helseforetak om utskrivninger av CGM-systemet FreeStyle Libre 2 til diabetes 2 pasienter. Dette er en klar endring fra tidligere der rammeavtalene på *insulinpumper og CGM* var forbeholdt diabetes type 1 pasientene.

Rammeavtalene på insulinpumper og CGM skiller ikke på diabetes type 1 eller diabetes type 2. Dermed kan behandlingsutstyr til begge gruppene kjøpes inn fra disse rammeavtalene, men verdien av avtalene og forventet uttak på avtalene er basert på diabetes 1 pasientene og behandling av disse.

Sykehusinnkjøp ber om at de regionale helseforetakene avklarer denne endringen i praksis vedrørende utskrivning av CGM til pasienter med diabetes type 2 fra dagens rammeavtaler på Insulinpumper og CGM.

Bakgrunn - Informasjon fra Folkehelseinstituttet

Tidigare metodevurdering (ID2016_044) var en hurtig metodevurdering av Freestyle Libre där firman (Abbott) levererade kostnadseffektivitetsestimater, utan sensitivitetsanalyser, baserade på en modell som FHI (då Kunnskapssenteret) inte gavs tillgång till och därmed inte kunde utvärdera närmare eller utföra egna sensitivitetsanalyser på. Firman beräknade budsjettkonsekvenser på diabetes typ 1 och på typ 1 och 2 samlat, men inte på enbart diabetes typ 2.

Beslutningen från 2018 gällde införing av CGM (Freestyle Libre) till barn (≤ 18 års ålder) med diabetes typ 1 och andra typer av diabetes. Formuleringen av «andra typer» kan anses vara något oprecis då andra typer kan t.ex. vara neonatal diabetes, MODY, diabetes vid cystisk fibros, diabetes insipidus, diabetes vid vissa ovanliga syndrom, steroidinducerad diabetes, LADA och typ 2. När det gäller diabetes typ 2 före 18 års ålder är det globalt ökande problem men det bör fortsatt vare förhållandevis ovanligt i Norge. LADA debuterar definitionsmässigt i vuxen ålder. De andra typerna skulle kunna omfattas av införandet men torde inte stå för några större volymer.

NYE METODER

Det som beskrivs i det vedlagda notatet om att CGM ges till patienter med diabetes typ 2 verkar handla om ett problem med dåligt efterlevande av tagen beslutning.

Men, rent generellt vore det värdefullt att försöka se på diabetesutstyrsfältet i Nye metoder. Det är dock ett stort och mångfacetterat område och även för en kartlegging skulle det kräva en avgränsning för vad den ska ta sig för. FHI skulle kunna kartlägga föreliggande dokumentation inom specificerat område men vurderinger av vad som ska ingå och huruvida olika system eller specifika utstyr är likvärdiga behöver i förkant definieras av klinisk expertis. Ska kartläggningen dessutom inkludera potentiella saker som ligger i pipeline för att introduceras måste leverantörer tas med. Ett alternativ är att i förkant identifiera tydliga kostnadsdrivers (via Sykehusinnkjøp HF) och formulera en/flera specifik(a) PICO(S) där metodevarsel utarbetas och evt senare bestilling om metodevurderinger kan ges.

Vedlegg:

- Notat fra Sykehusinnkjøp - Utskrivning av CGM til diabetes type 2 pasienter, endring av praksis

Saksnummer: 121-21

Notat til Bestillerforum

Til:	Bestillerforum
Fra:	Statens legemiddelverk
Dato:	19.05.2021

ID2020_104 Risdiplam – Behandling av spinal muskelatrofi (SMA)

Hva saken omhandler i korte trekk

Beslutning i Bestillerforum RHF 14.12.2020:

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for risdiplam til behandling av spinal muskelatrofi (SMA).

Det er behov for å oppdatere bestillingsordlyden i henhold til indikasjon i godkjent preparatomtale, samt at det er ønske om å dele opp bestillingen.

Bakgrunn for saken

Risdiplam (Evrysdi) fikk markedsføringstillatelse (MT) 26-03-2021 for følgende indikasjon:
Behandling av 5q spinal muskelatrofi (SMA) hos pasienter fra 2 måneder og eldre, med en klinisk diagnose av type 1, type 2 eller type 3 SMA eller med én til fire kopier av SMN2.

Risdiplam er en SMN2 pre-mRNA splicing modifier, og virker på en lignende måte som nusinersen (Spinraza). Nusinersen er innført med gitte vilkår til behandling av barn med SMA (ID2017_001). Behandling med nusinersen kan etter vurdering startes hos barn med ≥ 2 SMN2 kopier og SMA type 1-3a, dvs. ved symptomdebut innen treårsalder.

Risdiplam er en mikstur som tas oralt én gang daglig. Nusinersen gis intratekalt, først fire laddningsdoser og deretter hver fjerde måned.

Følgende studier er relevante for metodevurderingen av risdiplam:

- FIREFISH er en åpen, enarmet, fase II/III studie, som inkluderte pasienter (n=58) med SMA type 1 mellom 1-7 måneder.
- SUNFISH er en placebokontrollert, randomisert, fase II/III studie, som inkluderte pasienter (n=231) med SMA type 2 og 3 mellom 2 og 25 år.

Legemiddelverket har 22-03-2021 mottatt dokumentasjon til metodevurdering av risdiplam fra Roche. Roche har levert:

- a) Indirekte sammenligninger (ITC) av risdiplam vs. nusinersen. ITC'ene er basert på data fra studiene FIREFISH og SUNFISH vs. nusinersen-studiene, og inkluderer populasjoner av barn med SMA type 1, 2 og 3.

- b) Kostnad per QALY-analyse (CUA) av risdiplam vs. best supportive care (BSC). CUA'en er basert på data fra SUNFISH, og modellerer effekt av risdiplam vs. BSC hos pasienter med SMA type 2 og 3, i aldersgruppen 2-25 år.

De indirekte sammenligningene er egnet til å belyse relativ effekt og sikkerhet av risdiplam vs. nusinersen hos den populasjonen som har tilbud om å starte behandling med nusinersen per i dag (barnepopulasjonen, SMA type 1, 2 og 3a).

Det er ønske om at en CUA skal kunne benyttes som beslutningsgrunnlag for de pasientene som i dag ikke har tilbud om å starte behandling med nusinersen, dvs. barn med SMA type 3b og voksne med SMA type 1-3.

Legemiddelverket mener det er hensiktsmessig å dele bestillingen i to:

1. Barnepopulasjon: 2-4 SMN2-kopier og SMA type 1-3a. Løp B
2. Voksenpopulasjon: 2-4 SMN2-kopier og SMA type 1-3, inkludert barn med SMA type 3b. Løp C

Legemiddelverket begrunner dette med at det er to ulike komparatorer for disse gruppene, hhv. nusinersen for gruppe 1 og BSC for gruppe 2.

Gruppe 1. Barnepopulasjon: 2-4 SMN2-kopier og SMA type 1-3a. Løp B:

Legemiddelverket mener at en indirekte sammenligning av risdiplam vs. nusinersen (løp B) for barnepopulasjonen, slik Roche allerede har levert, er mest hensiktsmessig:

- Roche legger til grunn, basert på den dokumentasjonen som er tilgjengelig per i dag, tilsvarende effekt av risdiplam og nusinersen.
- Bruk av nusinersen som komparator er i tråd med Legemiddelverkets retningslinjer: «Komparator er det eller de alternativene som mest sannsynlig vil bli helt eller delvis erstattet hvis det nye legemidlet tas i bruk. Dette vil ofte være dagens etablerte praksis (f. eks. ifølge nasjonale retningslinjer) eller den behandlingen som er mest brukt (antall pasienter)».
- En indirekte sammenligning av risdiplam vs. nusinersen vil være likebehandling med metodevurderingen av onasemnogenaberparvovec (Zolgensma), hvor det ble gjort indirekte sammenligninger vs. nusinersen med de samme begrunnelsene som over (ID2019_006).
- Klinikere og pasienter har nå erfaring med nusinersen i behandlingen av SMA, og vil mene at det er mest relevant med en vurdering av hvilken effekt og sikkerhet risdiplam har i forhold til nusinersen, og ikke i forhold til BSC.

Legemiddelverket har i metodevurderingen av nusinersen vurdert en CUA vs. BSC hos barn (ID2017_001). Nusinersen ble innført som en del av ordningen for *særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand*. Det har imidlertid vist seg at antall pasienter med SMA som får nusinersen i norsk klinisk praksis i dag er høyere enn det som lå til grunn da nusinersen ble innført, og nå omfatter flere pasienter enn det som er kriteriet for ordningen. I dag behandles 68 pasienter med nusinersen, mens det veiledende kriteriet for særskilt liten pasientgruppe i ordningen er cirka 50 pasienter i Norge. Videre har den nasjonale faggruppen foreslått å utvide startkriteriene for nusinersen. Bestillerforum RHF besluttet 15.02.2021: «Bestillerforum RHF ber Statens legemiddelverk om å etterspørre ny dokumentasjon og ta kontakt med den nasjonale faggruppen for å få en belysning av konsekvensene av de foreslåtte kriteriene for antall nye pasienter. Sykehusinnkjøp HF, LIS tar kontakt med firma vedrørende nye forhandlinger. Saken sendes deretter til de interregionale fagdirektørene for videre behandling». Dersom startkriteriene utvides vil i overkant av 40 ekstra pasienter være

aktuelle for behandling med risdiplam eller nusinersen, og det totale antallet vil overstige 100 pasienter.

Dette betyr at prisenivået for både nusinersen og risdiplam må reduseres vesentlig for å komme innenfor vanlig grense for betalingsvillighet.

Gruppe 2. Voksenpopulasjon: 2-4 SMN2 kopier og SMA type 1-3, inkludert barn med SMA type 3b. Løp C

For å kunne vurdere om prioriteringskriteriene er oppfylt for SMN2-modulerende behandling (nusinersen eller risdiplam) for de pasientene som per i dag ikke har tilbud om behandling, mener Legemiddelverket at det er nødvendig med en CUA for disse pasientene separat. Effekt av behandlingen og alvorlighet av sykdommen er forskjellig mellom barne- og voksenpopulasjonen, og dette vil ha betydning for hvilken legemiddelpris som gjør behandlingen kostnadseffektiv i voksenpopulasjonen.

Anbefaling til Bestillerforum

Oppdatere bestillingsordlyden i henhold til indikasjon i godkjent preparatomtale, og dele opp bestillingen:

- 1: En forenklet metodevurdering (løp B) for risdiplam til behandling av 5q spinal muskelatrofi (SMA) hos barn fra 2 måneder og eldre, med en klinisk diagnose av type 1, type 2 eller type 3a SMA.
- 2: En hurtig metodevurdering (løp C) for risdiplam til behandling av 5q spinal muskelatrofi (SMA) hos følgende pasienter med én til fire kopier av SMN2: 1) barn med en klinisk diagnose av type 3b SMA, og 2) voksne med en klinisk diagnose av type 1, type 2 eller type 3 SMA.

Saksnummer: 122-21

Notat til Bestillerforum

Til:	Bestillerforum
Fra:	Statens legemiddelverk
Dato:	19.05.2021

Hva saken omhandler i korte trekk

Pemazyre (pemigatinib) fikk betinget markedsføringstillatelse (MT) den 29.03.2021 som monoterapi til behandling av voksne med lokalt avansert eller metastatisk kolangiokarsinom med fibroblastvekstfaktor-reseptor 2 (FGFR2)-fusjon eller rearrangering, med progresjon etter minst én tidligere linje med systemisk behandling.

Bestillerforum RHF har bestilt en hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) ved Statens legemiddelverk for pemigatinib til behandling av lokalavansert eller metastatisk gallegangskreft (21.09.2020, ID2020_059).

Den pivotale studien som lå til grunn for pemigatinib MTen var en ukontrollert studie og Kostnadsnytte analysen (CUA (cost utility analysis)) er derfor basert på en justert indirekte sammenlikning av pemigatinib mot aktiv symptomkontroll (ASC).

Legemiddelverket har gjort en preliminær vurdering av innsendt dokumentasjon, og mener det ikke er mulig å komme fram til en troverdig IKER, da det i det tilgjengelige dokumentasjonsgrunnlaget mangler en relevant kontrollgruppe. Den godkjente indikasjonen for pemigatinib omfatter en liten subpopulasjon av den totale kolangiokarsinompopulasjonen (ca 10-16 %). Denne subpopulasjonen skiller seg fra totalpopulasjonen ved at den er yngre, har en større andel kvinner, og tilsynelatende et mere indolent sykdomsforløp med en fordelaktig prognose. I klinisk praksis blir pasientene per i dag ikke testet for FGFR2 status, og det har dermed ikke vært mulig å identifisere en relevant kontrollgruppe av pasienter med FGFR2+ sykdom. Den indirekte sammenlikningen er i stedet gjort mot den totale kolangiokarsinompopulasjonen. Kovariater brukt i matching prosessen er primært basert på datatilgjengelighet, og flere viktige prognostiske kovariater mangler. Legemiddelverket mener derfor det i den innsendte ITCen ikke vil være mulig å separere effekten av pemigatinib fra effekten av pasientrelaterte/sykdomsrelaterte faktorer. Videre mener Legemiddelverket det ikke vil være mulig å identifisere en robust og relevant kontrollgruppe for målpopulasjonen, og at enhver indirekte sammenlikning derfor vil være forbundet med svært stor usikkerhet.

Bakgrunn for saken

Om sykdommen, alvorlighetsgrad og prognosetap

Kolangiokarsinom er en sjelden krefttype, med høy mortalitet. I Norge diagnostiseres mellom 50 og 100 nye tilfeller per år. FGFR2 fusjoner/rearrangeringer (FGFR2+) forekommer hos 10-16% av pasientene og observeres nesten utelukkende ved intrahepatisk lokalisasjon.

Dersom man tar i utgangspunkt disse insidensratene, vil den årlige insidensen av pasienter som får uresektabel intrahepatisk kolangiokarsinom i Norge være mellom 7-23 pasienter. Av disse vil cirka 10% -16% (1-4 pasienter) være FGFR2+.

I den totale kolangiokarsinompopulasjonen er median alder ved diagnose 72 år, med en fem-års relativ overlevelse på 14 prosent for kvinner og 19 prosent for menn. For FGFR2+ pasienter er insidensen imidlertid høyere blant yngre pasienter og blant kvinner, med median alder ved diagnose anslått til 55 år. Det er også rapportert bedre prognose hos disse pasientene, sammenliknet med de uten genalterasjoner i FGFR2 (Ref EPAR).

Basert på en gjennomsnittsalder på 55 år, har firma beregnet et absolutt prognosetap på ca. 23 QALY ut i fra dagens behandling.

Oppsummering av innsendt dokumentasjon

Klinisk effekt er basert på en ukontrollert fase II studie med median oppfølgingstid på 17,8 måneder (FIGHT-202, n=108). Relativ effekt er basert på en MAIC analyse mot en ekstern kontrollarm identifisert via en systematisk litteraturgjennomgang (SLR).

SLRen, sist oppdatert april 2020, dokumenterer effekt og sikkerhet av eksisterende og kommende behandlingsalternativer for den aktuelle populasjonen, både for pasienter med endringer i FGFR (FGFR+) og hos pasienter uavhengig av FGFR-status.



Den helseøkonomiske analysen sammenligner pemigatinib med ASC i en kostnadseffektivitetsanalyse (kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)). Med den rabatterte prisen er IKER langt over normale grenser for betalingsgrenser. Firmaet anslår at 3 pasienter per år vil være aktuelle for behandling med pemigatinib, som vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på [redacted] inkl. mva. i det femte budsjettåret.

Legemiddelverkets vurdering av innsendt dokumentasjon

Legemiddelverket mener det ikke er mulig å komme fram til en troverdig IKER basert på det tilgjengelige dokumentasjonsgrunnlaget.

Den godkjente indikasjonen for pemigatinib omfatter kun de med FGFR2+ sykdom, og utgjør dermed en liten subpopulasjon (10-16 %) av den totale kolangiokarsinompopulasjonen. Det naturlige sykdomsforløpet for disse pasientene er ikke godt dokumentert, men publiserte data fra retrospektive studier (Graham et al 2014, Churi et al 2014, Jain et al. 2018) indikerer at endringer i FGFR er forbundet med et mer indolent sykdomsforløp og en fordelaktig prognose. I en retrospektiv registerstudie dokumenterte Jain et al (2018) en forskjell i median OS på 17 måneder (37 måneder hos pasienter med FGFR-endringer og 20 måneder hos pasienter uten endringer i FGFR, $p < 0.001$).

For en helseøkonomisk analyse er det nødvendig med en robust ekstern kontroll for pålitelig å kunne estimere en relativ effektstørrelse. Den innsendte ITCen har imidlertid flere svakheter:

- SLRen kunne ikke identifisere en relevant kontroll for den aktuelle FGFR2+ subpopulasjonen, ITC-analysen er derfor gjort mot den totale ≥ 2 . linje kolangiokarsinompopulasjonen.
- Kovariater brukt i matching prosessen er primært basert på datatilgjengelighet, og flere viktige prognostiske kovariater (inkludert FGFR2) mangler. Det er dermed ikke mulig å separere effekten av pemigatinib fra effekten av pasientrelaterte faktorer.

Videre anses akutt symptomkontroll (ASC) ikke være en relevant komparator.

Studiepopulasjonen var selektert med hensyn til ECOG-status, organfunksjon og forventet livslengde. Norske retningslinjer, publisert av Norsk Gastrointestinal Cancer Gruppe (NGICG), anbefaler kombinasjonsregimer med kjemoterapi for disse pasientene, dvs. pasienter i god almenntilstand og med tilfredsstillende lever- og nyrefunksjon.

Tatt ovenstående i betraktning, vurderer Legemiddelverket at IKER fra firmas base case analyse er høyst usikker og trolig underestimert. Det vurderes derfor som lite sannsynlig at behandling med pemigatinib vill være kostnadseffektivt i den godkjente indikasjonen.

Pasientantallet er begrenset (estimert 1-4 pasienter per år)).

Anbefaling til Bestillerforum

Det anbefales at bestillingen omgjøres til en forenklet metodevurdering (løp D), og oppdateres i henhold til godkjent indikasjon:

En forenklet metodevurdering med en vurdering av effekt, sikkerhet og kostnader (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for pemigatinib (Pemazyre) som monoterapi til behandling av voksne med lokalt avansert eller metastatisk kolangiokarsinom (gallegangskreft) med fibroblastvekstfaktor-reseptor 2 (FGFR2)-fusjon eller rearrangering, med progresjon etter minst én tidligere linje med systemisk behandling.

NYE METODER

Saksnummer: 123-21

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Sekretariatet for nye metoder
Dato:	10.05.2021

Metodevurderinger og prisnotater – foretrukket språk

Hva saken handler om i korte trekk

Avklare hvilke forventninger Nye metoder har til metodevurderingene når det gjelder språk. Problemstillingen ble diskutert i Bestillerforum 23.11.2020, sak 211-20, der det ble besluttet at sekretariatet for Nye metoder utarbeider et notat vedrørende språk i metodevurderinger, beskriver fordeler og ulemper med at metodevurderinger skrives på et annet språk enn norsk og kommer med forslag til retning/løsning. Notatet sendes til de regionale helseforetakene.

Sekretariatet for nye metoder har nå utarbeidet et notat som også har vært ute for innspill hos Folkehelseinstituttet, Statens legemiddelverk og Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sekretariatet ber om at Bestillerforum for nye metoder tar stilling til om det utarbeidede notatet kan sendes til de regionale helseforetakene for videre beslutning.

Vedlegg: Språknotat

Metodevurderinger og prisnotater – foretrukket språk

Hva saken omhandler i korte trekk

Nye metoder er de regionale helseforetakenes system for innføring og utfasing av metoder i den norske spesialisthelsetjenesten. Bestillerforum for nye metoder (heretter kalt Bestillerforum) gir oppdrag om nasjonale metodevurderinger til Statens legemiddelverk eller Folkehelseinstituttet (utrederinstanser). Sykehusinnkjøp HF får i oppdrag å utarbeide prisnotater der det er aktuelt. Metodevurderingene, inkludert prisnotater utgjør de sentrale delene av beslutningsgrunnlaget for Beslutningsforum for nye metoder.

Metodevurderingene som utarbeides av utrederinstansene på vegne av Nye metoder skrives i dag i hovedsak på norsk, men i noen tilfeller skrives hele eller deler på engelsk. Prisnotater utarbeides på norsk.

Formålet med dette notatet er å avklare hvilke forventninger Nye metoder har til metodevurderingene) når det gjelder språk.

Flere hensyn spiller inn ved valg av språk i metodevurderinger. For utredere og leverandører kan det forenkle arbeidet hvis metodevurderinger skrives på engelsk. For pasienter, brukere og forvaltningen av Nye metoder er det viktig for åpenhet og effektivitet at sentral informasjon er tilgjengelig på norsk. Det er behov for en tydeliggjøring knyttet til krav om språk i metodevurderinger.

Problemstillingen ble diskutert i Bestillerforum 23.11.2020, sak 211-20, der det ble besluttet at sekretariatet for Nye metoder utarbeider et notat vedrørende språk i metodevurderinger, beskriver fordeler og ulemper med at metodevurderinger skrives på et annet språk enn norsk og kommer med forslag til retning/løsning. Notatet sendes til de regionale helseforetakene.

Bakgrunn for saken

Metodevurderinger som utarbeides på oppdrag fra Bestillerforum i Nye metoder brukes som grunnlag for beslutninger om innføring eller utfasing av metoder i spesialisthelsetjenesten i Norge.

Hurtige og forenklede metodevurderinger skrives i hovedsak på norsk, mens de fleste fullstendige metodevurderingene fra Folkehelseinstituttet de siste årene har vært skrevet på engelsk. Bestillerforum har tidligere, til spesifikke oppdrag om metodevurdering hvor det f.eks. er relevant å basere seg på gjenbruk av store deler av metodevurderinger fra EUnetHTA (som er skrevet på engelsk), presisert at en oppsummering av metodevurderingen og den helseøkonomiske delen skal skrives på norsk.

Det er mange interessenter og behov rundt arbeidet med metodevurderinger i Nye metoder, for eksempel.

- **Pasienter og brukere** har behov for størst mulig åpenhet og tilgjengelighet til informasjon som brukes i Nye metoder, inkludert innholdet i metodevurderingene. Norsk språk vil forenkle dette.

- **Klinikere i helsetjenesten** skal være kjent med metoder, metodevurderinger, beslutningsgrunnlag og beslutninger. Blant annet skal de kunne vurdere avgrensning av indikasjoner, søknader om unntak og sammenlignende metoder. Klinikere har behov for presis og tydelig informasjon om metoder i klinisk hverdag og i dialog med pasienter.
- **Utrederne**, Folkehelseinstituttet og Statens legemiddelverk, samarbeider internasjonalt med tilsvarende instanser i andre land. Metodevurderinger utarbeidet på engelsk i Norge kan deles med andre land og internasjonale rapporter kan formidles i Norge. Utrederne har behov for å kommunisere og dele informasjon med internasjonale samarbeidsparter og med leverandører/firma. Bruk av engelsk vil i noen tilfeller spare ressurser hos utreder og gi bedre grunnlag for samhandling og deling internasjonalt.
- Det finnes flere eksempler på at **leverandører** av metoder er utenlandske firmaer med begrenset representasjon i Norge. Noen firmaer vil ha ønske om å levere inn dokumentasjon og ha dialog med utreder på engelsk.
- **Helsedirektoratet** utarbeider nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer på norsk. Klinikere, pasienter og brukere har behov for å kunne se beslutninger i Nye metoder sammen med anbefalinger i disse. Helsedirektoratet skriver på norsk og bruker metodevurderinger som dokumentasjonsgrunnlag.
- **Beslutningsforum for nye metoder** fatter beslutninger basert på metodevurderinger og tilhørende prisnotat utarbeidet av Sykehusinnkjøp HF, og arbeidsspråket til Beslutningsforum for Nye metoder er norsk. De regionale helseforetakene utarbeider saksnotater på norsk som grunnlag for beslutningene. Notatene baseres på innholdet i metodevurderingene og prisnotat. Metodevurderingene og sakspapirene publiseres på Nye metoder sine nettsider som en del av åpenheten rundt saksbehandlingen. Forvaltningen har som minimum behov for presist og dekkende sammendrag av alle sentrale deler av saksgrunnlaget på norsk. Beslutningstakerne vil ha tilsvarende behov for å fatte beslutninger og for å sørge for kommunikasjon av beslutningene utad. Norskspråklige rapporter vil spare ressurser i forvaltningen og sikre presis og tydelig kommunikasjon om Nye metoder og metodene i systemet.

Fordeler og ulemper med norsk og engelsk i metodevurderinger

I diskusjonen i Bestillerforum og i prosessen med å utarbeide notatet har det blitt trukket frem ulike argumenter for bruk av norsk og engelsk i arbeidet med metodevurderingene, oppsummert punktvis under:

- Det er viktig for åpenhet og transparens i Nye metoder at metodevurderingene er forståelige og tilgjengelige, også for pasienter, brukere og andre interessenter.
- En metodevurdering, uavhengig av opprinnelse (EUnetHTA, FINOSE etc.), skal danne grunnlag for en nasjonal beslutning om metoden i norsk kontekst.
- Tydelig og presis avgrensning av pasientgrupper og indikasjoner for metoder er sentralt utgangspunkt for klinikere og for at pasienter skal finne frem.

- Norsk språk er viktig for en bredere forståelse av beslutningene og bakgrunnen for disse.
- Alle beslutninger og saksdokumenter i Beslutningsforum for nye metoder er på norsk. Metodevurderingsrapporter der sentrale deler foreligger på norsk vil forenkle og effektivisere saksbehandlingen i Nye metoder. Oversettelse av innhold i metodevurderinger til bruk i saksdokumenter er ressurskrevende. Dette kan føre til forsinkelser før rapporten kommer til beslutning.
- Klinisk dokumentasjon og studier, som danner grunnlaget for metodevarsler og metodevurderinger, foreligger som regel på engelsk.
- Det har blitt påpekt at det kan være enklere å indeksere metodevurderingen internasjonalt hvis den foreligger på engelsk.
- Engelsk språk kan bidra til internasjonalt samarbeid bl.a. med EUnetHTA og FINOSE. Det kan gjøre at metodevurderinger utført av Statens legemiddelverk og Folkehelseinstituttet enklere kan deles/gjenbrukes av andre.
- Mer gjenbruk og samarbeid om utarbeidelse av internasjonale rapporter kan effektivisere produksjonen av metodevurderinger.

Oppsummering og forslag til løsning

Det er viktig for åpenhet og legitimitet i Nye metoder at metodevurderingene er forståelige og tilgjengelige for flest mulig. Samtidig er det viktig både å kunne dra nytte av, og bidra til, samarbeid med andre land både nordisk og internasjonalt.

I utgangspunktet er det norsk som er arbeidsspråket i Nye metoder, men det er varierende praksis i dag når det gjelder bruk av engelsk. Det kan imidlertid som påpekt i punktene over være grunner til fortsatt å åpne for at enkelte metodevurderinger /deler av metodevurderinger kan skrives på engelsk.

Hvis deler av metodevurderingen skal skrives på engelsk, så er det imidlertid en rekke elementer som skal være på plass.

- Forside må ha norsk tittel med fullstendig metodenavn (handelsnavn/beskrivelse og indikasjon/bruksområde for metoden).
- Det må inkluderes et grundig norsk sammendrag av hele metodevurderingen inkludert den helseøkonomiske analysen med alle de sentrale resultatene, diskusjon og konklusjon.
- Det må foreligge et prisnotat (der det er aktuelt) på norsk med samme tittel og indikasjon for metoden.

Saksnummer: 124-21

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder og Statens legemiddelverk
Dato:	21.05.2021

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 foretatt:

ID2019_140 Guselkumab (Tremfya) til behandling av voksne pasienter med aktiv psoriasisartritt som har hatt utilstrekkelig respons på eller som ikke har tålt tidligere behandling med sykdoms-modifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs)

Beslutning i Bestillerforum for nye metoder (27.01.2020):

En forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt og sikkerhet (A)gjennomføres ved Statens legemiddelverk for guselkumab (Tremfya) til behandling av psoriasisartritt. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Dette ble 21.05.2021 endret / presisert til:

En forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt og sikkerhet (A)gjennomføres ved Statens legemiddelverk for guselkumab (Tremfya) til behandling av **voksne pasienter med aktiv psoriasisartritt som har hatt utilstrekkelig respons på eller som ikke har tålt tidligere behandling med sykdoms-modifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs).**

ID2021_006 Trastuzumab derukstekan (Enhertu) som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med inoperabel eller metastaserende HER2-positiv brystkreft som har fått to eller flere tidligere anti-HER2-baserte regimer.

Beslutning i Bestillerforum for nye metoder (18.01.2021):

En forenklet metodevurdering med en oppsummering av effekt og sikkerhet (D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for trastuzumab derukstekan til behandling av inoperabel eller metastatisk HER2-positiv brystkreft. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Dette ble 21.05.2021 endret / presisert til:

En forenklet metodevurdering med en oppsummering av effekt og sikkerhet (D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for trastuzumab derukstekan til behandling av **pasienter med inoperabel eller metastatisk HER2-positiv brystkreft som har fått to eller flere tidligere anti-HER2-baserte regimer.** Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 125-21 Eventuelt